

Acta Genetica et Statistica Medica

Condidit: **Gunnar Dahlberg** †

REDACTORES:

L. van Bogaert
Anvers

F. J. Kallmann
New York

A. Polman †
Groningen

J. A. Böök
Uppsala

R. Ceppellini
Milano

H. Nachtsheim
Berlin

J. A. Fraser Roberts
London

T. Kemp
København

A. Franceschetti
Genève

J. V. Neel
Ann Arbor, Mich.

R. Turpin
Paris

J. Mohr
Oslo

EDITORES ET COLLABORATORES:

A. C. Allison, Oxford
A. G. Bearn, New York
J. W. Bruins, Deventer
L. L. Cavalli-Sforza, Parma
E. Essen-Möller, Lund
N. Ford Walker, Toronto
J. François, Gand
F. C. Fraser, Montreal
N. Freire-Maia, Curitiba
J. Frézal, Paris
T. Furuhashi, Tokyo
R. Grubb, Lund
A. Hässig, Bern
K. Henningsen, København

K. Hilden, Helsinki
J. Huizinga, Utrecht
D. Klein, Genève
P. C. Koller, London
M. Lamy, Paris
C. A. Larson, Lund
T. Larsson, Stockholm
H. Lehmann, London
J. Lejeune, Paris
P. Levine, Raritan, N. J.
F. Mainx, Wien
A. E. Mourant, London
G. B. Oakland, Ottawa
Ø. Ødegård, Oslo

F. Osborn, New York
P. O. Pedersen, København
U. Pfändler, La Chaux-de-Fonds
S. Refsum, Oslo
L. D. Sanghvi, Bombay
B. Sekla, Praha
M. Siniscalco, Napoli
T. Sjögren, Stockholm
E. T. O. Slater, London
M. A. Soliman, Cairo
A. C. Stevenson, Belfast
E. Strömberg, Aarhus
J. Sutter, Paris
F. Vogel, Berlin

SECRETARIUS:

M. Hauge, København



Vol. 9, No. 4
(Register Vol. 1-9)

1959

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

INDEX

LENZ, W., Hamburg	Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtennummer auf angeborene pathologische Zustände (II. Spezieller Teil)	249
ROTH, G., Genève	Etude de la fertilité de 300 mères de schizophrènes	284
BECKMAN, L. and MELLBIN, T., Uppsala	Haptoglobin Types in the Swedish Lapps	306
STEVANOVIĆ, D. V., Belgrade	Hydroa Vacciniiforme in One of Two Identical Twins	310
VOGEL, F., Berlin	Eine Tafel für den Vergleich zweier kleiner Häufigkeitsziffern bei seltenen Ereignissen	314
Libri	320
Varia	322
Register rerum ad Vol. 1-9	323
Register autorum ad Vol. 1-9	336
Index Vol. 9	nach - after - après	334

“Acta Genetica et Statistica Medica” is issued quarterly. Each issue has approximately 96 pages. The annual subscription rate is Swiss francs 56.- (postage included).

No fees are paid for contributions, but authors will receive 50 reprints of their articles free of charge. Additional reprints, if desired, will be supplied at a special rate. The cost of blocks will be borne by the publishers, provided the figures and graphs are submitted in a form suitable for reproduction and do not exceed a reasonable number. Otherwise the author, after due notification, will be charged with the additional cost.

“Acta Genetica et Statistica Medica” is open to all original contributions within the field of human genetics. Papers may be written in either English, German or French; each paper will be provided with a short summary in these three languages. Articles ought to be as concise as possible; only in special cases will they be allowed to exceed 10 printed pages.

Manuscripts should be sent to the Editorial Secretary, The University Institute of Human Genetics, Tagensvej 14, Copenhagen N, Denmark. - Corrected proofs, review copies and enquiries concerning subscriptions and advertisements are to be sent to the publishers, S. Karger, Ltd., Arnold Böcklinstrasse 25, Basel, Switzerland.

«Acta Genetica et Statistica Medica» erscheint vierteljährlich in Heften von ca. 96 Seiten. Der jährliche Abonnementspreis beträgt sFr. 48.- plus Porto. Mitarbeiter erhalten an Stelle eines Honorars 50 kostenlose Sonderdrucke ihrer Arbeit; weitere Sonderdrucke werden gegen Berechnung geliefert. Die Herstellungskosten für Clichés übernimmt der Verlag, vorausgesetzt, daß reproduktionsfähige Vorlagen geliefert werden und die Zahl der Abbildungen das notwendige Maß nicht überschreitet. Andernfalls gehen die Mehrkosten zu Lasten des Autors, der rechtzeitig davon in Kenntnis gesetzt wird.

«Acta Genetica et Statistica Medica» veröffentlicht Originalbeiträge auf dem Gebiet der menschlichen Vererbungslehre. Die Arbeiten können in deutscher, englischer oder französischer Sprache eingereicht werden; ohne Rücksicht auf die Publikationssprache wird jede Arbeit mit einer kurzen englischen Zusammenfassung versehen. Die Autoren werden gebeten, ihre Arbeiten so kurz wie möglich zu halten; nur in Ausnahmefällen soll ihre Länge 10 Druckseiten überschreiten.

Manuskripte sind an den Redaktions-Sekretär, Universitäts-Institut für menschliche Vererbungslehre, Tagensvej 14, Kopenhagen N, Dänemark zu senden. - Korrigierte Fahren, Rezensionsexemplare sowie Anfragen betr. Abonnements und Inserate sind an den Verlag S. KARGER AG., Arnold Böcklinstraße 25, Basel, Schweiz, zu richten.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K.-H. Schäfer

DER EINFLUSS DES ALTERS DER ELTERN UND DER GEBURTENNUMMER AUF ANGEBORENE PATHOLOGISCHE ZUSTÄNDE BEIM KIND

Von W. LENZ

II. Spezieller Teil

1. Abhängigkeit der gesamten Mißbildungshäufigkeit vom Alter der Eltern

Zwischen Mißbildungen und «normalen» Formvarianten gibt es keine absolut scharfe Grenze. Die Häufigkeit der gesamten Mißbildungen hängt deshalb weitgehend von der zugrundegelegten Definition ab. Zählt man nur die groben, bei der Geburt diagnostizierbaren Mißbildungen, so findet man solche gewöhnlich bei rund 1% aller Neugeborenen. Den meisten Mißbildungsstatistiken liegt dieses Verfahren zugrunde. Zählt man auch geringfügigere Mißbildungen (Kryptorchismus, Sinus pilonidalis, akzessorische Mamillen usw.), so kommt man zu einer Häufigkeit von mindestens 7,5% (*McIntosh, Merritt, Richards, Samuels und Bellows*). Zweifellos wird ein beträchtlicher Prozentsatz auch der größeren Mißbildungen bei der Geburt meist noch nicht erkannt (Mißbildungen der Nieren und Harnwege, Herzfehler, Hüftgelenksdysplasie usw.). Trotz dieser Vorbehalte haben die üblichen Mißbildungsstatistiken für unsere Fragestellung einen gewissen Wert, da die Definition, was Mißbildung ist und was nicht, und die Genauigkeit der Untersuchung des Neugeborenen vom Alter der Mutter unabhängig sein dürften. Die Häufigkeit der bei der Geburt diagnostizierten größeren Mißbildungen hält sich vom Beginn der Fortpflanzungsperiode bis etwa um die Mitte des 4. Lebensjahrzehnts der Mutter ziemlich auf gleicher Höhe und steigt danach etwas an. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse verschiedener Autoren zusammengefaßt. Um die Zahlen ver-

gleichbar zu machen, wurden Indices der relativen Häufigkeit berechnet, indem der Prozentsatz einer bestimmten mütterlichen Altersstufe im Mißbildungsmaterial durch den entsprechenden Prozentsatz im normalen Vergleichsmaterial dividiert wurde. Diese Indices drücken das Verhältnis der beobachteten Fälle zu den zu erwartenden Fällen aus, sind also keine Häufigkeitszahlen (in der Literatur wurden sie mehrfach mit solchen verwechselt). Wenn eine Mißbildung keine Beziehung zum mütterlichen Alter hat, so ist der Index in allen Altersklassen 1,0; kommen Mißbildungen in einer Altersklasse doppelt so häufig vor, wie es bei Unabhängigkeit vom Alter zu erwarten wäre, so lautet der Index 2,0 usw. Die tatsächliche Häufigkeit einer Mißbildung in einer bestimmten Altersklasse berechnet sich durch Multiplikation der Häufigkeit in allen Altersklassen mit dem Index. Jedoch ist diese Rechnung nur gerechtfertigt, wenn die Mißbildung in der betreffenden Altersklasse nicht bei einem ins Gewicht fallenden Prozentsatz aller Geburten vorkommt. Dies ist beispielsweise bei der Häufigkeit des Mongolismus nach dem 45. und besonders nach dem 50. Lebensjahr der Mutter zu berücksichtigen.

Tabelle 1

Relative Häufigkeit von Mißbildungen in Abhängigkeit vom Alter der Mutter

Autor	Zahl der Fälle	Alter der Mutter in Jahren					
		Bis 19	20-24	25-29	30-34	35-39	40 und mehr
<i>Beese</i>	514	0,93 ¹		1,00 ²		0,98	1,47 ³
<i>Büchi</i>	2619	0,99	0,95	0,97	1,03	1,14	1,68
<i>Buurmann</i> : Celle		1,05	0,91	0,99	0,92	1,39	1,30
Göttingen		0,92	0,92	0,99	1,05	1,14	1,86
<i>Carter</i>	219	0,50	0,88	0,96	1,01	1,34	1,30
<i>Davis und Potter</i>	239	1,63	0,78	0,98	1,00		1,28
<i>Ehrat</i>	444	0,84	1,05	0,74	0,87	1,31	1,54
<i>Fink</i>	413	0,96	0,98	0,94	1,21	0,96	1,02
<i>Hegnauer</i>	951	0,95	0,88	0,92	1,00	1,58	2,57
<i>Hendricks</i>	1547	1,18	0,96	0,87	1,05	1,09	1,61
<i>Lenz</i>	960	1,15	0,98	0,88	0,96	1,22	1,57

¹ = bis 20., ² = 21. bis 35. Lebensjahr. ³ Von *Beese* wird angegeben 1,72, anscheinend, weil im normalen Vergleichsmaterial versehentlich die Altersstufe 40-44 anstatt 40 Jahre und älter zur Berechnung verwandt wurde. Nach den Originalzahlen ergibt sich 1,47.

Bis auf die etwas höheren Werte von *Büchi* und *Hegnauer*, gegen deren Material Bedenken bestehen (siehe Teil I, Seite 179), stimmen die meisten Serien darin überein, daß sie nach dem 40. Lebensjahr der Mutter eine Zunahme der Mißbildungshäufigkeit auf etwa das 1,5fache zeigen. In der Tabelle sind Fälle von Mongolismus eingeschlossen, dessen Abhängigkeit

vom mütterlichen Alter seit langem bekannt ist. Es ist von Interesse zu sehen, wie die Zahlen sich verändern, wenn der Mongolismus beiseite gelassen wird. Leider ist dies nur bei den Serien möglich, für die detaillierte Angaben vorliegen. In der folgenden Tabelle habe ich die entsprechenden Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 2

Relative Häufigkeit von Mißbildungen unter Ausschluß des Mongolismus

Autor		Zahl der Fälle	Alter der Mutter in Jahren					
			Bis 19	20-24	25-29	30-34	35-39	40 und mehr
<i>Beese</i> ¹	1.	494	0,95		1,01		0,91	1,28
<i>Beese</i>	2.	456	0,96		1,04		0,72	0,83
<i>Büchi</i>	1.	2536	1,00	0,97	0,98	1,01	1,10	1,47
<i>Büchi</i>	2.	2364	1,00	0,98	1,02	1,01	1,07	1,36
<i>Carter</i>		197	0,56	0,96	1,06	1,00	1,08	0,72
<i>Fink</i>		390	1,00	1,00	0,97	1,24	0,92	0,75
<i>Hegnauer</i>		933	0,97	0,89	0,92	1,00	1,55	2,20
<i>Lenz</i>		901	1,20	1,03	0,90	0,96	1,07	1,02
<i>Neel und Schull</i>		495	0,93	0,90	0,97	1,04	1,15	3,20

¹ Altersklassen: Bis 20, 21-25, 26-30 usw.

Bei den Serien von *Beese* und von *Büchi* habe ich zuerst nur die als Mongolismus bezeichneten Fälle abgezogen, dann noch außerdem die Fälle mit angeborenen Herzfehlern. Es ist zu vermuten, daß sich in dieser Gruppe noch mongoloide Kinder verbergen. In *Beeses* Material der Göttinger Frauenklinik der Jahre 1911 bis 1954 tauchte die Diagnose «Mongolismus» zum ersten Male im Jahre 1937 auf. Seine Fälle von Mißbildungen des Herz- und Gefäßsystems zeigten aber eine ähnliche Altersabhängigkeit wie der Mongolismus (Index für die Altersgruppe 35-39 Jahre: 3,13, für 40 Jahre und mehr: 6,48). Da aus größeren Untersuchungen bekannt ist, daß Herzfehler ohne Mongolismus vom Alter der Mutter unabhängig sind (siehe unten), muß angenommen werden, daß die Herzmißbildungen in *Beeses* und auch in *Büchis* Material zu beträchtlichem Teil mongoloide Kinder betrafen.

Die einzig völlig einwandfreie Serie ist die von *Carter*, sie läßt keine Altersabhängigkeit der Mißbildungen erkennen. Leider ist die Zahl der Fälle sehr klein. Die *Cartersche* Serie ist allen anderen überlegen, weil sie nur Geburten enthält, die bereits in der Frühschwangerschaft in einer geburts-hilflichen Klinik angemeldet waren, also keine Notentbindungen. Dies ist deshalb von Belang, weil Frauen, die in der Klinik entbinden, im allgemeinen jünger sind als Frauen, die zu Hause entbinden. Unter den Frauen mit Notfall-Entbindungen, zum Beispiel infolge von Hydrocephalus oder Anencephalie, ist daher die Alterszusammensetzung nicht völlig mit der Alterszusammensetzung der übrigen Klinikentbindungen zu vergleichen, sondern eher mit der in der Allgemeinbevölkerung. Wenn wir uns an die

Bedenken gegen die Zahlen von *Büchner und Hegnauer* erinnern, so machen die Zahlen der Tabelle 2 zweifelhaft, ob abgesehen vom Mongolismus überhaupt eine nennenswerte Zunahme der Gesamtzahl der Mißbildungen mit dem Alter der Mutter besteht. *Büchner* hatte gemeint: «Für das Gros der menschlichen Mißbildungen ergibt sich eine ausgesprochene Häufung der Mißbildungen bei Frauen jenseits 40 Jahren.» Nach dem Vorhergehenden sind wir gezwungen, dieses Urteil beträchtlich einzuschränken. Für die Gesamtzahl der Mißbildungen ist das Alter der Mutter nicht von großer Bedeutung.

Die Zahlen von *Neel und Schull* über Mißbildungen bei Kindern aus Hiroshima und Nagasaki stellen die einzige größere zuverlässige Serie dar, die einen stärkeren Einfluß des mütterlichen Alters auf die Mißbildungshäufigkeit, abgesehen vom Mongolismus, verrät. Worauf der Unterschied zu den anderen Serien beruht, ist nicht ersichtlich. Sicher hat er nichts mit den Einwirkungen der Atombomben zu tun, denn der Anstieg der Mißbildungshäufigkeit bei den über 40 Jahre alten Müttern wurde auch in gleichem Ausmaße bei den Müttern beobachtet, die zur Zeit der Bombardierung und unmittelbar danach nicht in Hiroshima und Nagasaki wohnten. Im Unterschied zu den anderen Serien ist bei dem japanischen Material der Anteil der 5., 6. und 7. und weiteren Geburten sehr hoch. Und gerade die 5. und weiteren Geburten zeigen hier am deutlichsten einen Anstieg der Mißbildungshäufigkeit mit dem Alter, während für die ersten und zweiten Geburten die Mißbildungshäufigkeit in Japan bis zum Alter von 35 bis 40 Jahren kontinuierlich abnimmt. Erste und zweite Geburten älterer Frauen kommen in dem japanischen Material kaum vor.

2. Spezielle Mißbildungen

In der folgenden Tabelle ist das mütterliche Alter bei der Geburt für die an der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf und an der Frauen-

Tabelle 3

Prozentuale Verteilung der mütterlichen Altersklassen bei verschiedenen Mißbildungen

	Alter der Mutter in Jahren						Anzahl
	Bis 19	20-24	25-29	30-34	35-39	40 und mehr	
Alle Geburten	6,8	30,0	29,0	20,4	10,5	3,3	100 805
Mißbildungen	7,8	29,3	25,6	19,4	12,8	5,1	960
Mißbildungen ohne							
Mongolismus	8,2	30,8	26,1	19,4	12,2	3,3	901
Mongolismus	1,7	8,5	18,6	18,6	22,0	30,5	59
Hydrocephalus	6,8	19,2	27,4	26,1	19,2	1,4	72
Anencephalus	8,3	32,1	25,7	15,6	13,8	4,6	109
Spina bifida	8,6	31,4	25,1	20,0	12,6	2,3	174
Lippenspalten	4,6	34,6	26,4	14,5	15,5	2,7	110
Gaumenspalten	2,7	21,6	32,4	27,0	13,5	2,7	37
Klumpfuß	8,4	30,1	28,7	21,7	9,8	1,4	143

linik Finkenau in Hamburg zwischen 1935 und 1956 geborenen Kinder sowie für die wichtigsten Mißbildungen bei diesen Kindern angegeben.

Signifikant differierte die Altersverteilung nur bei allen Mißbildungen ($P = 0,0027$), beim Mongolismus ($P = 0,0027$) und beim Hydrocephalus ($P = 0,01$) von der Altersverteilung für alle Geburten, nicht dagegen bei den Mißbildungen insgesamt ohne Mongolismus ($P = 0,10$) sowie bei den anderen einzelnen Mißbildungen.

In der nächsten Tabelle wird die Altersverteilung der Mütter bei verschiedenen pathologischen Zuständen aus Material der Kinderklinik und der Körperbehinderten-Fürsorge mit Daten für die Normalbevölkerung verglichen.

Tabelle 4
Prozentuale Verteilung der mütterlichen Altersklassen
bei verschiedenen pathologischen Zuständen

	Bis 19	20-24	Alter der Mutter		35-39	40 und mehr	Anzahl
			25-29	30-34			
Normalmaterial							
Geburten 1931/32	3,4	29,2	35,6	20,0	9,3	2,6	26 018
Geburten 1937/1953	3,7	24,9	31,4	23,0	12,8	4,2	367 712
Poliklinikpatienten	5,1	28,7	31,4	21,0	10,3	3,5	4 129
Diabetes mellitus	2,8	24,3	37,4	19,6	13,1	2,8	107
Enuresis	3,0	36,1	30,8	18,8	5,3	6,0	133
Epilepsie	8,2	40,4	19,2	16,5	13,7	2,1	146
Erythroblastose (nur Rh-)	1,4	17,4	34,1	29,7	13,0	4,3	142
Extremitäten- mißbildungen ¹	5,1	34,2	30,2	20,3	6,3	3,8	79
Haemangiome	5,6	34,4	33,6	16,0	7,6	2,4	250
Hüftluxation	5,7	24,3	35,2	19,7	6,8	6,2	193
Klumpfuß	6,4	30,2	27,8	23,8	10,3	1,6	126
Kryptorchismus	3,1	23,4	28,1	28,7	9,4	6,2	64
Pylorushypertrophie	3,2	28,0	33,8	17,5	14,8	2,6	189
Spina bifida	8,7	28,0	30,2	18,3	11,1	4,0	126

¹ Nur sogenannte amniotische Mißbildungen und Spontanamputationen.

In keinem Fall sind auffallende Abweichungen in der mütterlichen Altersverteilung zwischen pathologischen Fällen und Normalmaterial festzustellen. Das etwas höhere Alter der Mütter von Kindern mit Rh-Erythroblastose hängt von dem niedrigen Prozentsatz der Erstgeborenen unter diesen Patienten ab (15,9%). Das niedrige Alter der Mütter von Patienten

mit Enuresis hängt mit der im allgemeinen ungünstigeren sozialen Lage der Enuresis-Patienten zusammen. Hierzu paßt auch der niedrige Prozentsatz der Erstgeborenen unter den Enuretikern ($39,8 \pm 4,2\%$), der durch das Vorwiegen kinderreicher Familien in ungünstigem sozialem Milieu bedingt ist. Das niedrige Alter der Mütter von Haemangiom-Patienten scheint mit einer Bevorzugung der Erstgeburten zusammenzuhängen. $59,3 \pm 3,1\%$ der Patienten mit Haemangiomen waren Erstgeborene. Für die Epilepsie könnte man zunächst an eine ähnliche Erklärung des niedrigen Alters der Mütter denken, da Erstgeborene vermehrt von Geburtstraumen betroffen sind. Tatsächlich sind aber unter den Epileptikern nur $46,8 \pm 4,1\%$ Erstgeborene, was etwa unserem übrigen Poliklinikmaterial ($49,7\%$ Erstgeborene) entspricht und auch der Zahl für alle ehelich Geborenen in Hamburg von 1937 bis 1953 ($45,3\%$). Dies spricht gegen eine bedeutende Rolle unerkannter Geburtstraumen in der Ätiologie der Epilepsie. Alle Fälle mit bekannten Geburtstraumen waren vorher ausgesondert worden. Bei 89 Patienten mit Little'scher Krankheit fanden wir $64,1 \pm 5,1\%$ Erstgeborene, bei 30 Fällen von Tentoriumriß bei der Geburt $60,0 \pm 8,9\%$ Erstgeborene. Hier kommt also die vermehrte Gefährdung der Erstgeborenen durch Geburtstraumen deutlich zum Ausdruck.

Der etwas erhöhte Prozentsatz älterer Mütter unter den Patienten mit Hüftluxation ist vermutlich ein Zufallsergebnis. Jedenfalls fanden *Record und Edwards* bei einer Analyse von 136 Fällen von Hüftluxation keinen Einfluß des mütterlichen Alters. Die relative Häufigkeit bei Müttern über 35 Jahre betrug in ihrem Material 1,05, wenn die Gesamthäufigkeit gleich 1,0 gesetzt wurde. Dagegen fanden *Record und Edwards* eine deutliche Bevorzugung erstgeborener Kinder, bei denen die relative Häufigkeit 1,44 betrug. Wir fanden eine geringere Bevorzugung der Erstgeborenen, und zwar betrug die relative Häufigkeit 1,14, allerdings handelt es sich um Patienten der Körperbehinderten-Fürsorge, für die wir nicht ein in jeder Hinsicht einwandfreies Kontrollmaterial gewinnen konnten. Teilweise mag der Unterschied zwischen den englischen Zahlen und unseren darauf beruhen, daß wir versuchten, alle Fälle mit Little'scher Krankheit, die zu Hüftluxation führen kann, auszusondern, während diese in der englischen Serie mitenthalten sind. Doch ist auch in unserem Material fraglich, ob wirklich alle Fälle von Little'scher Krankheit ausgesondert worden sind, da die Unterlagen nicht immer ausreichend für eine sichere Entscheidung waren. Die Frage, ob erstgeborene Kinder häufiger eine Hüftluxation haben, sollte noch einmal an klinisch und röntgenologisch sorgfältiger untersuchtem Material geprüft werden.

2. Anomalien der Chromosomenzahl

a) Mongolismus

Nach jahrzehntelangem Rätselraten ist die Ätiologie des Mongolismus durch die entscheidenden Fortschritte in der Technik der Darstellung menschlicher Chromosomen weitgehend aufgeklärt worden. Zellkulturen

von Fibroblasten der Fascia lata (*Lejeune, Gautier und Turpin*), Knochenmark (*Jacobs, Baikie, Court Brown und Strong*) und Knochenmark und Haut (*Böök, Fraccaro und Lindsten*) haben übereinstimmend bei 10 männlichen und 8 weiblichen Mongoloiden gezeigt, daß anstatt der normalen Chromosomenzahl von 46 eine abnorme von 47 gefunden wird, und zwar ist vermutlich eines der kleinen akrozentrischen Chromosomen dreifach anstatt doppelt vorhanden. Es sei hier daran erinnert, daß *Waardenburg*¹ und *Fanconi* bereits vor Jahrzehnten an eine Chromosomen-Anomalie als Ursache des Mongolismus gedacht haben.

Zwei bedeutsame Tatsachen sind jetzt plötzlich verständlich:

1. das regelmäßig konkordante Auftreten bei eineiigen Zwillingen gegenüber der außerordentlichen Seltenheit der Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen (*Allen und Baroff; Smith; Nicola und Nigro*);

2. die Beobachtung von insgesamt vier mongoloiden Kindern mongoloider Mütter (*Lelong, Borniche, Kreisler und Baudy; Sawyer und Shafter; Rehn und Thomas; Hanhart*), obwohl Schwangerschaft und Geburt mongoloider Patientinnen sehr seltene Ereignisse sind, und obwohl unter Geschwistern von Mongoloiden der Mongolismus nur gering gehäuft ist.

Unerklärt bleibt durch die Chromosomenbefunde die Tatsache, daß sich unter den Müttern und Geschwistern der Mongoloiden, aber anscheinend nicht unter ihren Vätern gewisse Anomalien der Furchen und Papillarleisten der Handfläche gehäuft finden, die auch bei den Mongoloiden selbst mit großer Häufigkeit vorkommen (*Penrose 1954; Turpin und Lejeune; Erne*). Diese Beobachtung könnte daran denken lassen, daß eine besondere Beschaffenheit des 21. Chromosoms einerseits für die speziellen Papillarmuster verantwortlich ist, andererseits aber zu einer erhöhten Non-disjunction-Rate gerade dieses Chromosoms führt.

Eine weitere Diskussion der in den letzten Jahren beliebten Spekulationen über eine embryopathische Genese des Mongolismus erübrigt sich durch die Chromosomenbefunde.

Die Abhängigkeit des Mongolismus vom Alter der Mutter gewinnt durch den Nachweis der zugrundeliegenden Chromosomenanomalie vermehrtes Interesse. Vom prophylaktischen Standpunkt aus ist bisher sogar die Erkenntnis der Altersabhängigkeit der Geburt mongoloider Kinder wich-

¹ (1932, Seite 47.) «Ich möchte die Zytologen anregen zu untersuchen, ob es nicht möglich wäre, daß hier beim Menschen ein Beispiel einer bestimmten Chromosomenaberration vorläge. – Man sollte einmal beim Mongolismus untersuchen, ob hier vielleicht ‚chromosomal deficiency‘ durch ‚non-disjunction‘ oder das umgekehrte ‚chromosomal duplication‘ vorliegt. – Meine Hypothese hat jedenfalls den Vorteil, daß sie kontrollierbar ist und daß sie auch den eventuellen Einfluß des Alters der Frau erklären würde. – Mit meiner Hypothese ließen sich das äußerst seltene familiäre Vorkommen, die Ergebnisse der Zwillingsforschung – das stereotype Komplex –, gut vereinbaren.»

tiger als die Kenntnis der verantwortlichen Chromosomenanomalie, da sich das Gebäralter in gewissem Umfang planen läßt, Chromosomenanomalien aber auf andere Weise bisher nicht zu verhüten sind.

Von allen pathologischen Zuständen des Kindes zeigt der Mongolismus bei weitem die deutlichste Abhängigkeit vom Alter der Mutter. Diese Tatsache ist seit langem bekannt (*Shuttleworth, Brousseau, Davenport und Allen; Bennholdt-Thomsen*) und so oft bestätigt worden, daß es wenig sinnvoll erscheint, lediglich eine neue Bestätigung hinzuzufügen. Es soll vielmehr ein Überblick über die Resultate aus verschiedenen Ländern und Zeiten gegeben werden, um daraus eine Antwort auf die Frage zu finden, ob die Altersabhängigkeit des Mongolismus ein allgemeines, konstantes Phänomen ist, oder ob sich geographische oder zeitliche Unterschiede nachweisen lassen. Vorausgeschickt sei, daß diese Antwort nicht mit völlig befriedigender Präzision erfolgen kann, da viele Autoren an ihr normales Vergleichsmaterial nicht sehr strenge Anforderungen stellten, oder kein Vergleichsmaterial veröffentlichten. Ich habe mich für diese Fälle mit den Daten des Demographic Yearbook 1954 der United Nations beholfen, in dem das mütterliche Gebäralter für die meisten Länder seit 1936 angegeben wird. Die wichtigsten Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 5

Relative Häufigkeit des Mongolismus in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter

Nr.	Land	Alter der Mutter in Jahren					
		Bis 19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44 45 und mehr
1.	Kanada	0,39	0,30	0,56	0,54	1,85	5,08 18,3
2.	Dänemark	0,38	0,43	0,43	0,70	2,21	6,47 11,0
3.	England	0,30	0,30	0,50	0,77	2,06	6,99 9,60
4.	England	0,00	0,19	0,19	1,19	2,34	9,40 17,4
5.	Finnland		0,32	0,69	0,72		2,33 (35 und mehr)
6.	Frankreich	0,21	0,23	0,57	1,07	1,82	7,34 10,3
7.	Italien	0,59	0,45	0,54	0,90	1,40	4,78 9,20
8.	Niederlande.		0,35	0,41	0,43	1,40	4,30 15,0
9.	Österreich		0,19	0,34	0,84	2,98	6,20 15,7
10.	USA	0,54	0,44	0,50	0,82	2,55	11,4
11.	Hamburg I	0,25	0,28	0,64	0,92	2,29	9,37 13,0
12.	Hamburg II	0,52	0,37	0,51	0,74	2,34	8,62 13,0
13.	Westfalen	0,10	0,18	0,62	1,14	3,91	12,2

Die Übereinstimmung der verschiedenen Serien ist befriedigend, doch fällt auf, daß in Kanada, Italien und den Niederlanden die Zunahme mit

Nähere Charakterisierung der Serien:

Nr.	Autoren	Zahl der Fälle	Ort, Zeit, Art des Materials	Natur des Vergleichsmaterials
1.	<i>Beall und Stanton</i>	121	Anstaltspatienten	Bevölkerungsstatistik
2.	<i>Øster</i>	518	Seeland und umliegende Inseln, 1923–1949. Praktisch vollständige Erfassung	Bevölkerungsstatistik für Dänemark
3.	<i>Smith und Record</i>	241	Birmingham, 1942–1952. Alle mongoloiden Neugeborenen	Repräsentative Stichprobe aller Geburten im gleichen Zeitraum
4.	<i>Carter und MacCarthy</i>	100	London. Klinikentbindungen	Alle Klinikentbindungen
5.	<i>Lahdensuu</i>	174	Pädiatrische Patienten	Bevölkerungsstatistik
6.	<i>Gérard-Lefebvre, Mollet, Lefebvre und Bernard</i>	97	Pädiatrische Patienten, 1940–1950 geboren	Bevölkerungsstatistik
7.	<i>Pescetto</i>	141	Pädiatrische Patienten, 1946–1956. Pisa und Genua	Bevölkerungsstatistik, Italien 1951
8.	<i>van der Scheer</i>	316	Anstaltspatienten	Bevölkerungsstatistik, 1906–1926
9.	<i>Thalhammer</i>	184	Pädiatrische Patienten, 1946–1951	Bevölkerungsstatistik, 1951
10.	<i>Malzberg</i>	807	New York, Schulen für Schwachsinnige, 1948	Geburten in New York 1946
11.	<i>Lenz</i>	59	Neugeborene, 1953–1956	Alle Geburten des gleichen Zeitraums
12.	<i>Lenz</i>	225	Anstaltspatienten, pädiatrische Patienten, Neugeborene, geboren seit 1930	Pädiatrische Poliklinikpatienten
13.	<i>Koch</i>	170		Klinikentbindungen, Münster 1925–1951

dem Alter der Mutter weniger ausgeprägt zu sein scheint. Vermutlich liegt dies an Mängeln des normalen Vergleichsmaterials. Die drei genannten Länder zeichnen sich dadurch aus, daß ein beträchtlicher Teil der Bevölkerung in Agrargebieten lebt, daß die Geburtenziffern hoch sind, und daß der Anteil der Geburten von Müttern über 40 Jahren hoch liegt, zum Beispiel in Kanada im Jahre 1936 bei 5,86%, in Italien im Jahre 1951 bei 6,26%, in den Niederlanden im Jahre 1923 bei 8,7%. Die Patientenserien

wurden nicht im ganzen Land gesammelt, sondern vorwiegend in großen Städten, in denen die Geburtenzahl niedriger und der Prozentsatz der Mütter über 40 Jahre daher ebenfalls niedriger liegt. Vermutlich würde der Unterschied in der Alterszunahme des Mongolismus zwischen Kanada, Italien, den Niederlanden und den übrigen Ländern verschwinden, wenn man auch für diese Länder Vergleichsmaterial der städtischen Bevölkerung zur Verfügung hätte, aus der die mongoloiden Kinder stammen. Für die italienischen Verhältnisse läßt sich dies durch die Zahlen von *Sandrucci* wahrscheinlich machen. *Sandrucci* fand bei 70 mongoloiden Kindern aus Turin in 38% die Mütter 40 Jahre alt oder älter. Vergleicht man diese Zahl mit dem entsprechenden Wert für alle italienischen Geburten der Jahre 1946 bis 1952, so erhält man eine relative Häufigkeit des Mongolismus bei Müttern über 40 Jahren von 5,93, also einen verhältnismäßig niedrigen Wert im Vergleich zu den anderen Werten der Tabelle 34. *Sandrucci* gibt zwar keine Vergleichswerte für die Altersverteilung normaler Mütter in Turin, wohl aber für die Verteilung der Geburtennummern. Unter 1000 normalen Kindern in Turin waren 45,5% Erstgeborene, während in der italienischen Bevölkerungsstatistik der Jahre 1946 bis 1952 nur 34,1% Erstgeburten waren. Mit dem höheren Prozentsatz der Erstgeburten ist für Turin ein niedrigerer Prozentsatz von Müttern über 40 Jahren zu erwarten. Wenn man mit der Turiner Normalbevölkerung vergleichen könnte, würde sich also vermutlich der wahre Wert der relativen Häufigkeit des Mongolismus als höher herausstellen. *Torre und Cibelli* haben die Verteilung der mütterlichen Altersgruppen von 93 mongoloiden Patienten aus der Provinz Piemont mit derjenigen der Allgemeinbevölkerung der Stadt Turin im Jahre 1956 verglichen. Leider geben sie nur graphische Darstellungen, aus denen man die relative Häufigkeit des Mongolismus bei Geburten von Müttern zwischen 40 und 45 Jahren auf 6,6, von Müttern über 45 Jahren auf 20 schätzen kann. Diese Zahlen, die allerdings auch nicht auf idealem Vergleichsmaterial beruhen, zeigen also auch für Italien Verhältnisse, die denen der anderen Serien gleichkommen. In Turin wurden 1956 5% aller Kinder von Müttern über 40 Jahren geboren. Vergleichen wir hiermit den entsprechenden Wert für die mongoloiden Kinder aus Turin (*Sandrucci*), so erhalten wir eine relative Häufigkeit des Mongolismus für Kinder von Müttern über 40 Jahren von 7,6. In der Serie von *Koch* hat vermutlich ein umgekehrter Effekt zu einem etwas zu steilen Ansteigen der relativen Häufigkeit des Mongolismus mit dem mütterlichen Alter geführt. Die Patienten scheinen aus ganz Westfalen zu stammen, das Normalmaterial besteht aus städtischen Klinikentbindungen. Unter den Klinikentbindungen sind aber mehr junge und weniger alte Mütter als in der Allgemein-

bevölkerung. Bisher spricht also nichts dafür, daß die Häufigkeitszunahme des Mongolismus mit dem Alter der Mutter von irgendwelchen besonderen geographischen oder rassischen Bedingungen abhängt.

Gelegentlich ist behauptet worden, daß der Mongolismus auch bei ganz jungen Müttern gehäuft auftrete. Dies ist nicht bewiesen. Die zuverlässigsten Serien (Nr. 3, 4, und 11 der Tabelle 5) zeigen bei Müttern unter 20 Jahren eine niedrigere Häufigkeit als bei Müttern von 20 bis 24 Jahren. Wenn einige Serien höhere Werte für die ganz jungen Mütter zeigen, so kann das teils an ungeeignetem Vergleichsmaterial, teils am Zufall liegen. Von allen Mongoloiden werden nach den verschiedenen Autoren meist 1 bis 3% von Müttern unter 20 Jahren geboren. Das bedeutet, daß bei einer Serie von 200 Fällen nur 2 bis 6 Fälle in diese Altersgruppe fallen. Dabei ist der zufällige Fehler sehr groß. *Rett* fand unter 194 mongoloiden Kindern 24,2%, die von Müttern zwischen 16 und 20 Jahren geboren waren. Diese Zahl paßt so schlecht zu allen bisher publizierten, daß es schwerfällt, sie für zuverlässig zu halten.

Von theoretischem Interesse ist die Frage nach der Häufigkeit des Mongolismus bei Müttern über 50 Jahren. Geburten nach dem 50. Lebensjahr sind allerdings so selten, daß sie praktisch nicht ins Gewicht fallen. Unter 300 000 Entbindungen an New Yorker Kliniken betrafen 3 Mütter von 49 Jahren, Entbindungen von 50jährigen oder älteren Müttern wurden aber nicht beobachtet. In der allgemeinen Bevölkerungsstatistik von New York kamen allerdings auf 1 427 106 Geburten noch 20 bei 50jährigen oder älteren Müttern. Diese Zahl muß jedoch als fragwürdig betrachtet werden, da in New York verhältnismäßig viele Einwanderer aus Gegenden mit unzuverlässiger standesamtlicher Registrierung leben. Nach der Schweizer Statistik kommt auf 53 000 Entbindungen eine bei einer 50jährigen Frau, auf 212 500 eine bei einer 51jährigen Frau (*Wyller*). Entbindungen bei Frauen über 52 Jahre scheinen nicht nachgewiesen zu sein (*Stanton*). Die Statistik von Westberlin zählt für die Jahre 1949 bis 1953 auf 97 622 Geburten eine bei einer 50jährigen Frau. *Bleyer* hat in einer Sammelstatistik von 2736 Fällen, die einen großen Teil der mongoloiden Anstaltsinsassen in den USA und in Kanada umfaßten, 10 Fälle mit mütterlichem Gebäralter von 50 und mehr Jahren verzeichnet, davon allein 4 Fälle von 55 und mehr Jahren (je eine Mutter von 56, 59 und 60 Jahren!). Danach wären 0,36% aller Mütter von Mongoloiden bei der Geburt über 50 Jahre alt. Diese Daten, die grobenteils durch Korrespondenz mit verschiedenen Anstalten gewonnen wurden, sind unglaublich. Aus 14 anderen Serien der Literatur, welche detaillierte Altersangaben enthalten, zusammen mit 280 eigenen Fällen, finde ich unter 2892 Fällen von Mongolismus nur 2 von Müttern über 50 Jahre, also 0,069%. Das ist nur ein Fünftel des Wertes von *Bleyer*. (Ausgewertet wurden die Daten von *Bennholdt-Thomsen*; *Cartagena*; *Casa und Vignetti*; *Davenport und Allen*; *Gérard-Lefebvre*; *Mollet, Lefebvre und Ber-*

nard; Malzberg; Orel; Øster; Pescetto; Rett; Schachter; Schröder; Smith und Record; Thalhammer.) Ganz unvereinbar sowohl mit der *Bleyerschen* wie mit der aus der Literatur zusammengestellten Serie ist die Angabe von *Engler*, der unter 150 Mongoloiden 5mal ein mütterliches Alter von 51 bis 55 Jahren gesehen haben will. Wenn man annimmt, daß in der Allgemeinbevölkerung auf 50 000 Geburten eine bei einer Frau von 50 Jahren oder darüber kommt, so würde sich die relative Häufigkeit des Mongolismus nach dem 50. Lebensjahr auf rund 38 berechnen. Nehmen wir als die allgemeine Häufigkeit des Mongolismus mit *Böök und Reed* 0,23% an, so würde sich daraus ergeben, daß von allen Kindern über 50 Jahre alter Mütter etwa 9% mongoloid sind. Natürlich kann dieser Wert nur als eine ganz grobe Annäherung betrachtet werden. Eine direkte Bestimmung der Häufigkeit des Mongolismus bei Kindern von Müttern über 50 konnte bisher nicht durchgeführt werden, weil es fast aussichtslos ist, eine ausreichende Zahl von Fällen zu erhalten. *Böök, Fraccaro, Hagert und Lindsten* fanden unter 70 962 Geburten an Kliniken in Uppsala und Stockholm 1030 Geburten von Müttern von 42 Jahren oder mehr. Bei den 42jährigen Müttern betrug die Häufigkeit der Geburt eines mongoloiden Kindes 1,2%, bei den 43jährigen 1,8%, bei den mehr als 43 Jahre alten Müttern dagegen 3,6%. Unter 160 Kindern von Müttern von 44 und mehr Jahren fand *Stanton* 3 Mongoloide. Unter 10 Neugeborenen von Müttern über 48 Jahren sah *Wylér* 1 mongoloides Kind.

Auf zwei irreführende Angaben über die Altersabhängigkeit des Mongolismus soll hier noch hingewiesen werden, weil sie eine gewisse Verbreitung erfahren haben. *Benda* zitiert *Bennholdt-Thomsen*, der die mütterliche Altersverteilung der Mongolismusfälle der Münchener Kinderklinik der Jahre 1920 bis 1929 rechnerisch in Beziehung setzte mit einer Stichprobe aller Klinikgeburten. Dabei ergab sich, «dass der prozentuale Anteil der Mongolenmütter unter den Frauen von 40 oder mehr Jahren ein eminenter ist», und zwar 3,03% bei Frauen von 40 bis 44 Jahren (die angegebene Zahl von 4,2% beruht auf einem Rechenfehler), und von 12,5% für Mütter über 45 Jahren. *Benda* hat übersehen, daß diese Zahl nur für Mütter von Patienten der Kinderklinik gilt. Da in einer Kinderklinik der Prozentsatz der Mongoloiden aber höher als in der Allgemeinbevölkerung sein dürfte, ist die angegebene Prozentzahl mit davon abhängig, wie oft mongoloide Kinder in die Klinik kommen. Nach den Zahlen von *Bennholdt-Thomsen* wären 0,38% der Klinikpatienten Mongoloide gewesen, also rund doppelt so viele, wie in der Allgemeinbevölkerung. Daher würde man die angegebene Prozentzahl etwa halbieren müssen, um auf die wahre Häufigkeit zu kommen. Die Zahl für die Mütter über 45 Jahre ist zudem mit einem großen Zufallsfehler belastet, da die normale Stichprobe dieser Altersklasse nur 4 Fälle umfaßte, das Mongolismusmaterial 5 Fälle. *Bleyer* berechnete, daß die relative Häufigkeit des Mongolismus in der Altersklasse 40 bis 44 Jahre auf das 75fache, in der Altersklasse 45 bis 49 Jahre auf das 125fache der allgemeinen Häufigkeit vermehrt sei. Hier ist ein Rechenfehler von einer Zehnerpotenz unterlaufen, so daß die beiden Zahlen durch 10 dividiert werden müssen. Sie stimmen dann mit denen der Tabelle 34 überein.

Großes Interesse hat die Angabe von *Klebanow* gefunden, daß Mongolismus bei Kindern ehemaliger Insassinnen von Konzentrationslagern gehäuft aufgetreten sei. Leider ist die Originalmitteilung bezüglich der Umschreibung des Gesamtmaterials, der Methode der Erfassung und Diagnose, der Alterszusammensetzung der Mütter und ähnlicher wichtiger Punkte so vage gehalten, daß ein sicheres Urteil nicht möglich ist. Unter «ungefähr» 1430 jüdischen Neugeborenen der Nachkriegszeit, über die *Klebanow* zum größten Teil nur briefliche Erkundigungen eingezogen hatte, sollen 12 mongoloide Kinder gewesen sein. Wenn man die allgemeine Häufigkeit des Mongolismus mit 0,23% annimmt (*Böök und Reed*), so würden die Zahlen von *Klebanow* eine Steigerung auf das Vierfache bedeuten. Zum Teil könnte diese altersbedingt sein, doch lassen sich hierüber ohne entsprechende Angaben nur Vermutungen äußern.

Die verschiedenartigen Einflüsse der Kriegs- und Nachkriegszeit haben bei den europäischen Bevölkerungen offenbar keinen Einfluß auf das Vorkommen des Mongolismus gehabt (*Gérard-Lefebvre, Mollet, Lefebvre und Bernard; Hinrichs*), wobei zu berücksichtigen ist, daß die Intensität der psychischen Schädigung und der Unterernährung nicht verglichen werden kann mit dem, was die Jüdinnen in den Konzentrationslagern durchmachen mußten. Zuverlässige Untersuchungen über die Häufigkeit des Mongolismus in der Kriegs- und Nachkriegszeit liegen nicht vor. Es ist deshalb von Interesse, die Altersverteilung der Mütter bei Serien der Vor- und Nachkriegszeit zu vergleichen. Man könnte erwarten, daß ein Einfluß der Kriegszeit sich darin zeigen müßte, daß unter den abnormen Lebensbedingungen der Mongolismus bereits bei relativ jüngeren Müttern gehäuft auftritt, daß also der in der Friedenszeit ausschlaggebende Alterseinfluß unter andersartigen exogenen Einflüssen etwas verwischt werden würde. Wenn sich dagegen vor, während und nach dem Kriege praktisch die gleiche Altersverteilung der Mütter mongoloider Kinder zeigen würde, so wäre das ein starkes indirektes Argument gegen die Bedeutung von Kriegs- und Nachkriegseinflüssen. Der Prozentsatz der Mütter über 40 Jahre betrug in Hamburg bei den bis 1939 einschließlich geborenen Mongoloiden $30,1 \pm 4,8$, bei den 1940 bis 1948 geborenen $34,3 \pm 4,7$, bei den 1949 bis 1957 geborenen $32,9 \pm 5,1\%$. Für eine Vorverlegung des «Mongolismusalters» in den Kriegs- und Nachkriegsjahren ergab sich also keinerlei Hinweis. Recht gut ist auch die Übereinstimmung der Altersverteilung der Mütter von mongoloiden Kindern, die *Thalhammer* in den Jahren 1946 bis 1951 an der Wiener Kinderklinik beobachtete, mit einer älteren Serie von *Orel*, die von derselben Klinik stammt.

Die sehr deutliche Abhängigkeit des Mongolismus vom Alter der Mutter läßt von vornherein vermuten, daß irgendwelche mit dem mütterlichen Alter selbst und nicht mit der Geburtsnummer oder dem Alter des Vaters korrelierte Faktoren entscheidend sind. Zunächst ist zu prüfen, ob der

Tabelle 6

Prozentuale Verteilung des Alters der Mütter mongoloider Kinder der Wiener Kinderklinik

Alter der Mutter	Orel 1927	Thalhammer 1954
Bis 24	12,5	6,5
25-29	12,5	10,9
30-34	16,3	14,7
35-39	26,0	33,7
40-44	26,9	28,3
45 und mehr	5,8	6,0
Zahl der Fälle	104	184

Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter auch innerhalb der einzelnen Geburtennummern nachweisbar ist. Um dies zu zeigen, ist in der folgenden Tabelle der Prozentsatz der Geburten von Müttern über 40 Jahren für die einzelnen Geburtennummern getrennt berechnet und den entsprechenden Prozentwerten für die normale Bevölkerung gegenübergestellt worden.

Tabelle 7

Prozentsatz der Mütter über 40 Jahre bei Mongoloiden und bei normalen Kindern gleicher Geburtennummer

Geburtennummer	Klinikgeburten Mongoloide	Alle	Gesamtmaterial Mongolismus	Poliklinikpatienten
1	15,4	1,1	14,7	2,0
2	17,6	2,0	30,0	2,4
3	43,7	5,2	38,3	6,7
4 und mehr	36,3	12,7	34,7	12,3

Die Zahlen zeigen, daß bei jeder Geburtennummer bei den Mongoloiden der Prozentsatz der Mütter über 40 Jahre mehrfach so hoch ist wie bei den Vergleichskindern. Nachdem so gezeigt wurde, daß der entscheidende Einfluß dem Alter der Mutter zukommt, ist zu prüfen, ob bei gleichem mütterlichem Alter auch die Geburtennummer von Bedeutung ist. Hierzu wird in der folgenden Tabelle der Prozentsatz der Erstgeburten in den einzelnen mütterlichen Altersklassen bei Mongoloiden und bei der normalen Vergleichsbevölkerung angegeben.

Streng vergleichbar sind nur die Gruppen I, 2 und II, 1 (in zwei Hamburger Frauenkliniken geborene Mongoloide und alle Geburten der beiden

Tabelle 8

Prozentsatz der Erstgeburten bei Mongoloiden und in der Vergleichsbevölkerung unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters

Gruppe	Alter der Mutter in Jahren				
	Bis 24	25-29	30-34	35-39	40 und mehr
I. Mongoloide					
1. Geboren vor 1930	75,0	40,4	18,2	0,0	6,2
2. Klinikgeburten	83,4	27,3	9,1	15,4	11,1
3. Geboren nach 1930	76,7	40,4	17,1	18,9	13,8
II. Vergleichsmaterial					
1. Klinikgeburten	68,2	39,1	25,6	18,1	16,6
2. Poliklinikpatienten	74,7	46,7	30,1	25,1	28,5
3. Geburten 1931-1932	71,3	56,2	38,7	27,8	19,0
4. Geburten 1952	71,0	51,3	39,4	29,5	24,9

Kliniken 1935 bis 1956.) Da die Gruppe I, 2 jedoch nur 59 Fälle umfaßt, ist keine sichere Aussage möglich, ob der geringere Prozentsatz der Erstgeburten unter den Mongoloiden zufällig ist. Wenn man aber das Gesamtmaterial der mongoloiden Kinder (Gruppe I, 3) mit den verschiedenen Kontrollgruppen vergleicht (Geburten 1931-1932, Geburten 1952, Poliklinikpatienten), so wird doch wahrscheinlich, daß die mongoloiden Kinder auch bei Berücksichtigung des mütterlichen Alters seltener Erstgeborene sind. Auch die Gruppe der vor 1930 geborenen mongoloiden Patienten zeigt bei Berücksichtigung des mütterlichen Alters einen niedrigen Prozentsatz von Erstgeborenen. Es liegt zwar für diesen Zeitraum kein gleichzeitig nach Alter der Mutter und Geburtenordnung gegliedertes normales Vergleichsmaterial vor, jedoch Zahlen für die Geburtennummern. Zwischen 1920 und 1930 lag in Hamburg der Prozentsatz der Erstgeborenen in der Allgemeinbevölkerung eher höher als in den dreißiger und vierziger Jahren (1920: 50,5%, 1930: 52,6%, Minimum zwischen 1920 und 1930 im Jahre 1925 mit 46,0%, 1939: 40,0%, 1945: 44,0%, 1952: 52,0%). Øster hat ebenfalls untersucht, ob der Mongolismus bei Berücksichtigung des mütterlichen Alters von der Geburtennummer abhängt. Er fand, daß mongoloide Kinder häufiger den ersten, zweiten und dritten Platz in der Geschwisterreihe einnehmen, seltener den sechsten, siebenten, neunten und weiteren. Allerdings kann hier eingewendet werden, daß die Mongoloiden in den Jahren 1923 bis 1949 auf Seeland und den Nachbarinseln geboren wurden, die Normalbevölkerung jedoch alle Geburten in ganz Dänemark in den Jahren 1938 bis 1940 umfaßte. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß

die Untersuchung von überlebenden Patienten ausging. Mongoloide Kinder zeigen aber eine hohe Sterblichkeit an interkurrenten Infekten. Die Sterblichkeit an Infekten steht in so deutlicher Korrelation zur Kinderzahl pro Familie, daß die von *Øster* gefundene Bevorzugung der Erstgeborenen, Zweit- und Drittgeborenen vielleicht als bevorzugtes Überleben der mongoloiden Kinder aus kinderarmen Familien gedeutet werden kann. Diese mögliche Fehlerquelle wurde in der Untersuchung von *Smith und Record* ausgeschlossen, welche alle in Birmingham zwischen 1942 und 1952 geborenen mongoloiden Kindern erfaßte und mit einer auslesefreien Stichprobe aller Geburten in Birmingham während derselben Periode verglich. *Smith und Record* fanden unter den Mongoloiden mehr Erstgeborene als erwartet (61 anstatt 42,7), dagegen weniger Zweitgeborene (50 anstatt 58,1), und weniger Fünft- und Mehrgeborene (46 anstatt 54,3). Woher der Unterschied zu unseren Befunden kommt, ist nicht ersichtlich.

Die seltenen Fälle von familiärem Vorkommen von Mongolismus müssen im Zusammenhang mit der Altersabhängigkeit des Mongolismus diskutiert werden. *Øster* fand unter 1806 Geschwistern mongoloider Probanden 7 weitere Fälle von Mongolismus. Der altersstandardisierte Erwartungswert lautete 3,49. Unter 343 nach den Probanden geborenen Geschwistern waren 4 Mongoloide, hier betrug der Erwartungswert 1,41. Nach diesen Zahlen wäre die Häufigkeit des Mongolismus unter den Geschwistern auf das Zweibis Dreifache gesteigert. Einzelne Serien berichten zwar über einen höheren Prozentsatz von Geschwisterfällen (*Windsorfer*: 4 unter 40 Fällen, *Thalhammer*: 3 Fälle unter 56 nach den Probanden geborenen Geschwistern), dem stehen aber zahlreiche große Serien gegenüber, in denen überhaupt keine Geschwisterfälle enthalten sind (*Shuttleworth*: 350 Fälle, *Goddard*: 332 Fälle, *Schlapp*: 500 Fälle, *Lande-Champain*: 150 Fälle, *Gérard-Lefebvre und Mitarbeiter*: kein Fall unter 226 Geschwistern, *Pescetto*: kein Fall unter 187 Geschwistern, *Allen und Baroff*: kein Fall unter 41 Geschwistern), oder die nur vereinzelte Geschwisterfälle enthalten (*Schröder*: 1 Fall unter 110 Geschwistern, *Illing*: 3 Geschwisterfälle bei 222 Probanden). Insgesamt scheint eine leichte familiäre Häufung des Mongolismus zu bestehen, die auch nach Altersstandardisierung nicht verschwindet. Jedenfalls ist aber der Altersfaktor von ungleich größerer Bedeutung als der familiäre Faktor. Dabei ist möglicherweise der mit dem Alter korrelierte Faktor mit dem für die familiäre Häufung verantwortlichen identisch. Die Wirkung des Alters kann ja nicht einfach auf der Anhäufung von Lebensjahren beruhen, sondern nur auf einem biologischen Vorgang, der mit der Zunahme der Lebensjahre Hand in Hand geht. Von vornherein ist es unwahrscheinlich, daß ein solcher Vorgang bei allen Individuen mit der gleichen Geschwindigkeit ab-

läuft. In allen bekannten Alterserscheinungen zeigen menschliche Bevölkerungen eine ausgeprägte individuelle, größtenteils erbbedingte Streuung. Bei der statistischen Standardisierung der Erwartungswerte für Mongoloide unter den Geschwistern der Patienten konnte *Øster* natürlich nur das chronologische Alter berücksichtigen, nicht aber den eigentlich entscheidenden, unbekannten Altersprozeß, der für die Zunahme des Mongolismus verantwortlich ist. Wenn dieser Altersprozeß bei verschiedenen Frauen mit verschiedener Geschwindigkeit abläuft, so besteht keine Notwendigkeit mehr, aus der leichten familiären Häufung des Mongolismus auf eine spezifische Erbanlage zu schließen. Es wäre dann ohne weiteres zu erwarten, daß Frauen, die rascher «altern», erhöht zur Geburt mongoloider Kinder disponiert sind. Mit dieser Deutung harmoniert der Befund von *Penrose*, daß bei familiären Fällen von Mongolismus das mütterliche Gebäralter niedriger als bei den sporadischen Fällen ist. Auch sämtliche 7 Sekundärfälle in *Østers* Material, darunter 4 nach den Probanden geborene, stammten von Müttern unter 35 Jahren.

Bennholdt-Thomsen hat in einer statistischen Analyse der Krankenblätter der Münchener Universitäts-Kinderklinik der Jahre 1920 bis 1929 festgestellt, daß außer dem Mongolismus auch bei nicht mongoloiden Schwachsinnigen der Prozentsatz der Mütter über 40 Jahre deutlich erhöht war, und zwar auf das 4fache des Erwartungswertes. Die schwachsinnigen Kinder von Müttern über 40 Jahren zeigten meist Mikro-Brachycephalie, Epicanthus, Lidachsendrehung, Strabismus, Nystagmus, Gaumensteilheit, Ohrmißbildung und erratisch mongoloide Züge, «aber nie so, daß für den Kenner die Zuteilung zum Mongolismus ernstlich in Frage käme». Dieses Urteil erscheint für eine Arbeit, die offenbar nur auf dem Studium von Krankengeschichten basierte, recht entschieden. *Geyer* hat den Gedanken von *Bennholdt-Thomsen* weiter verfolgt und neben den eigentlichen Mongolismus eine «dysplastische Idiotie» gestellt, welche ebenso wie der Mongolismus durch eine Schädigung des mütterlichen Eiplasmas bedingt sein soll, ohne aber dessen charakteristische Merkmale ganz zu teilen. In der *Geyerschen* Darstellung wird die Ähnlichkeit mit dem Mongolismus noch deutlicher, wie die folgende Aufzählung der wichtigsten Syndrome zeigt: verbreiterte Nasenwurzel, Schläfengegend über den Jochbeinen eingesunken, Überstreckbarkeit der Gelenke, knopfförmige Nase, Klino-daktylie, steiler und enger Gaumen, «clownartig aufgeschminkte» Wangen, eingesunkene Nasenwurzel, Ohrmißbildungen, schlitzförmige Augenspalten, Scrotalzunge usw. «Es fehlte bei diesen Kindern eigentlich nur der Epicanthus, damit die Diagnose gestellt werden konnte.» Nach *Øster* schwanken in der Literatur die Angaben über die Häufigkeit des Epicanthus beim

Mongolismus zwischen 26 und 95%. Offenbar halten die meisten Autoren den Epicanthus nicht für das ausschlaggebende diagnostische Kriterium des Mongolismus. Mit dieser Ansicht, der ich mich anschließe, wird *Geyers* Begründung der Aufstellung einer besonderen «dysplastischen Idiotie» hinfällig. Auch einer der Fälle mit nachgewiesener Chromosomenüberzahl hatte keinen Epicanthus (*Böök, Fraccaro und Lindsten*). *Bennholdt-Thomsen* ist auf die diagnostischen Kriterien des Mongolismus nicht eingegangen, so daß seine Ergebnisse schwer zu beurteilen sind. Falls sich auch für nichtmongoloide Schwachsinnformen eine Abhängigkeit vom Alter der Mutter nachweisen lassen sollte, so wäre das von beträchtlichem Interesse. Wir haben deshalb die Altersverteilung der Mütter von 250 schwachsinnigen Patienten der Alsterdorfer Anstalten mit normalen Vergleichszahlen verglichen (Tabelle 9).

Tabelle 9
Alter der Mütter von Anstaltspatienten mit unkompliziertem Schwachsinn

Alter der Mutter	Schwachsinnige geboren nach 1930	Patienten der Kinderpoliklinik 1948–1957	Alle Lebendgeborenen in Hamburg 1937–1953
Bis 19	6,8	5,1	3,7
20–24	30,4	28,7	24,9
25–29	32,8	31,4	41,4
30–34	15,6	21,0	23,0
35–40	10,4	10,3	12,8
40 und mehr	4,0	3,5	4,2
Anzahl	250	4 129	104 942

Die nichtmongoloiden Schwachsinnigen wurden nicht häufiger von alten Müttern geboren als andere Kinder.

Benda fand bei 255 nichtmongoloiden Schwachsinnigen in 13,4% mütterliches Alter zwischen 35 und 39 Jahren, in 4% über 40 Jahre. Diese Zahlen weichen nicht von denen in der Allgemeinbevölkerung ab. Auch *Schachter* fand bei nichtmongoloiden Schwachsinnigen in 15% mütterliches Alter zwischen 35 und 40 Jahren, in 4% über 40 Jahre.

Torre und Cibelli haben die Verteilung der mütterlichen Altersklassen von 100 nichtmongoloiden Schwachsinnigen graphisch mit der mütterlichen Altersverteilung für die Normalbevölkerung verglichen. Der Prozentsatz der Geburten von Müttern über 40 Jahren war bei den Schwachsinnigen ohne Mongolismus nicht erhöht. Auffällig war dagegen die etwa dreimal so hohe Häufigkeit von Entbindungen vor dem 21. Lebensjahr bei den Müttern der Schwachsinnigen.

Die stärkere Besetzung der niedrigen mütterlichen Altersklassen dürfte mit der durchschnittlich etwas ungünstigeren sozialen Herkunft der Patienten zusammenhängen sowie damit, daß ein beträchtlicher Teil aller schwachsinnigen Mädchen vor Ende des 20. Lebensjahres das erste uneheliche Kind zu bekommen pflegt.

b) Klinefelter-Syndrom

Etwa gleichzeitig mit der Aufklärung der Chromosomen-Anomalie beim Mongolismus wurde bei einem weiteren pathologischen Zustand, dem Klinefelter-Syndrom, eine Anomalie der Chromosomenzahl nachgewiesen, und zwar fanden sich ebenfalls 47 anstatt 46 Chromosomen. Beim Klinefelter-Syndrom ist das überzählige Chromosom jedoch offenbar ein Geschlechtschromosom. Die Geschlechtschromosomenkonstitution der Patienten ist XXY (Jacobs und Strong; Ford, Polani, Briggs und Bishop; Bergman, Reitalu, Nowakowski und Lenz). Die Häufigkeit des Klinefelter-Syndroms scheint in der gleichen Größenordnung von 2 bis $3\frac{0}{30}$ zu liegen, wie die des Mongolismus (Moore). In einem Fall mit den Merkmalen des Mongolismus und des Klinefelter-Syndroms wurden 48 Chromosomen gefunden (Ford, Jones, Miller, Mittwoch, Penrose, Ridler und Shapiro).

Beim Mongolismus spricht die eindeutige Abhängigkeit vom mütterlichen Alter dafür, daß es in einer Eizelle zu der zugrundeliegenden Non-disjunction eines Autosoms kommt. Direkte genetische Argumente dafür, daß die Mongoloiden ihr doppeltes Chromosom von der Mutter geerbt haben, stehen noch aus.

Beim Klinefelter-Syndrom sind dagegen einige Fälle bekannt geworden, in denen eine Markierung des doppelten X-Chromosoms durch Gene für Rotgrünblindheit seine Herkunft von der Mutter erkennen ließ (Nowakowski, Lenz und Parada). Eine genauere Analyse dieser Fälle spricht dafür, daß durch Crossing-over und Non-disjunction in der ersten Reifungsteilung ein bei der Mutter heterozygoten X-chromosomales Gen bei einem XXY-Individuum homozygot werden kann (Stern; Lenz, Nowakowski, Prader und Schirren). Drei weitere rotgrünblinde Patienten mit Klinefelter-Syndrom wurden von Schirren und von Niemann und Schoeller beobachtet. Schließlich sah Nowakowski einen Patienten mit Klinefelter-Syndrom, dessen Vater extrem protanop war, bei dem selbst aber auch anomaloskopisch keine Heterozygotenmanifestation nachweisbar war. Dies spricht allerdings nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Patient das eine X-Chromosom nicht von seinem Vater bekommen hat, da nicht alle Heterozygoten nachweisbar sind. Die bisherigen Beobachtungen weisen darauf hin, daß auch beim Klinefelter-Syndrom die verantwortliche Non-disjunction in den

mütterlichen Eizellen geschieht. Anhaltspunkte für abnorme XY-Spermien als Ursache des Syndroms fehlen.¹ Daher ist in Analogie zum Mongolismus die Frage nach dem Einfluß des mütterlichen Alters von besonderem Interesse. In einer Serie von 66 Fällen fanden *Lenz, Nowakowski, Prader und Schirren* in 13,6% mütterliches Alter über 40 Jahre. *Penrose* fand in einer Serie von 25 Fällen 5mal Geburt von Müttern über 40 Jahren. Die erste Serie konnte inzwischen auf 76 Fälle vermehrt werden, von denen 10 von über 40 Jahre alten Müttern geboren wurden. Insgesamt wurde also bei 102 Fällen in $14,7 \pm 3,53\%$ mütterliches Alter über 40 Jahre gefunden.² Dies ist sicher mehr, als in der Allgemeinbevölkerung gefunden wird, doch ist eine genaue Beurteilung schwierig, da die Patienten aus verschiedenen Ländern und Zeiten stammen, so daß es praktisch unmöglich ist, ein geeignetes Vergleichsmaterial zu finden. Die folgende Tabelle zeigt, daß die Altersverteilung der Mütter von *Klinefelter*-Patienten nicht derjenigen beim Mongolismus gleicht, sondern weitgehend derjenigen in der Allgemeinbevölkerung, nur sind die höheren mütterlichen Altersklassen etwas stärker besetzt.

Tabelle 10
Mütterliches Alter bei der Geburt von Patienten mit *Klinefelter*-Syndrom

Alter in Jahren	Fälle von <i>Nowakowski, Prader, Schirren, Lenz</i>	Fälle von <i>Penrose</i>
Bis 19	1	0
20-24	18	6
25-29	25	8
30-34	11	3
35-39	12	3
40-44	10	4
45 und mehr	—	1

¹ Bei Katzen kommen gelegentlich sterile männliche Tiere mit kleinen Hoden und gestörtem sexuellem Verhalten vor, die nach der Färbung ihres Felles eigentlich als heterozygot für X-chromosomale Gene angesehen werden müssten. Wenn diese Tortoise-shell-Kater, wie vermutet worden ist (*Lenz, Nowakowski, Prader und Schirren*) dem *Klinefelter*-Syndrom beim Menschen homolog sind, so wäre hier zu erwähnen, daß sie von bezüglich des X-chromosomalen Gens homozygoten Muttertieren stammen können. In diesem Fall müßten sie also durch eine Non-disjunction einer Samenzelle entstanden sein. Der eine rotgrünblinde Patient von *Niermann und Schoeller* hatte einen rotgrünblinden Vater. Er könnte also ein X-Chromosom vom Vater geerbt haben.

² *Niermann und Schoeller* fanden unter 18 Fällen 4mal Geburt von Müttern über 40 Jahre.

Als ideales Vergleichsmaterial zum Studium mütterlicher Alterseffekte können die Geschwister der Patienten angesehen werden, vorausgesetzt, daß man die im ersten Teil dieser Arbeit genannten Fehlerquellen vermeidet. Um keinen Scheineffekt durch unabgeschlossene Geschwisterschaften zu erhalten, habe ich die Stellung in der Geschwisterreihe nur für die 36 mindestens 25 Jahre alten Patienten berechnet, von denen verwertbare Daten vorlagen. Ihre Geburtennummer und Geschwisterzahl werden in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 11

Geburtennummer und Geschwisterzahl von mindestens 25 Jahre alten Patienten mit *Klinefelter-Syndrom*

Kinderzahl in der Familie	Stellung des Patienten unter den Geschwistern								
	1	2	3	4	5	6	7	—	13
2	2	2							
3	4	3	3						
4	—	2	2	4					
5	1	—	—	1	3				
6	—	—	—	1	—	1			
7	1	—	1	—	—	—	1		
13	—	—	—	—	—	—	—	—	1

Die Formel von *Haldane und Smith*, nach der Beobachtungs- und Erwartungswert und Varianz für die Geburtenordnung berechnet werden können, lautet:

$$6A = 3h(k+1); \text{ Varianz} = 3h(k+1)(k-1)$$

(A = Summe der Geburtennummern der Probanden; h = Zahl der Probanden in einer Geschwisterschaft; k = Größe der Geschwisterschaft). Dem Beobachtungswert $6A = 642$ steht ein Erwartungswert von 528 gegenüber. Die Differenz von 114 ist 2,2mal so groß wie die Quadratwurzel aus der Varianz. Um die Werte etwas anschaulicher zu machen, kann man sie auf die beobachtete durchschnittliche Geburtennummer (2,97) und die erwartete (2,42) umrechnen. Die *Klinefelter*-Patienten nehmen also im Durchschnitt spätere Plätze in der Reihe ihrer Geschwister ein, als man bei zufälliger Verteilung erwarten könnte.

Wenn das *Klinefelter-Syndrom* durch die Verbindung eines XX-Non-disjunction-Eies mit einem Y-Spermium entsteht, so ist zu erwarten, daß etwa ebensoviele XXX-Individuen durch Befruchtung von XX-Eiern mit X-Spermien entstehen. Vermutlich sind diese XXX-Individuen, falls sie lebensfähig sind, gewöhnlich steril. Wären sie nämlich fruchtbar, so müßte man erwarten, daß sie ebenso wie die mongoloiden Mütter selbst wieder Non-disjunction-Eier produzieren können. Bei den XXX-Individuen müßten diese zum Auf-

treten familiärer Fälle von chromatin-positivem *Klinefelter-Syndrom* führen. Bisher wurde aber familiäres Vorkommen des echten *Klinefelter-Syndroms* noch nicht beobachtet.

Bei einer kürzlich beschriebenen Frau mit sekundärer Amenorrhoe, hoher Gonadotropinausscheidung, infantilem Genitale, Unterentwicklung der Brüste, überdurchschnittlicher Körperhöhe (176 cm) und mangelhafter Follikelbildung in den Ovarien zeigten die Chromosomenstudien von Knochenmarkszellen die abnorme Zahl 47. Die nähere Analyse ließ es so gut wie sicher erscheinen, daß es sich um eine XXX-Frau handelte. Insbesondere sprach in diesem Sinne der ungewöhnliche Chromatinbefund der Mundschleimhaut (*Jacobs, Baikie, Court Brown, MacGregor, Maclean und Harnden*). Die Mutter war bei der Konzeption 41 Jahre alt.

c) *Ullrich-Turner-Syndrom*

Das dritte Syndrom, bei dem eine Chromosomen-Anomalie nachgewiesen wurde, ist das *Ullrich-Turner-Syndrom* (*Ford, Jones, Polani, de Almeida und Briggs; Fraccaro, Kaijser und Lindsten; Stewart*). Hier ist allerdings die klinische Abgrenzung wesentlich schwieriger als beim Mongolismus oder beim *Klinefelter-Syndrom*, die insgesamt doch ein recht einheitliches Bild bieten, während das *Ullrich-Turner-Syndrom* in Art und Grad seiner Symptome sehr variabel ist. Bei einer derart variablen Störung ist es verständlich, daß man ursprünglich versucht hat, alle möglichen kongenitalen Anomalien, wie Pectoralisaplasie, Pterygien der Ellenbeugen und Kniekehlen, *Möbiussche* Kernaplasie, lymphangiektatische Ödeme usw. mit den typischen Fällen in einen Topf zu werfen unter dem Namen des Status *Bonnerie-Ullrich*. Die Bezeichnung «Status *Bonnerie-Ullrich*» sollte endgültig verlassen werden. Die unter dieser Bezeichnung publizierten Mißbildungen haben zum Teil nichts miteinander und sicher nichts mit der spekulativen Deutung zu tun, die *Bonnerie* den Mißbildungen bei den *Little'schen* Mäusen gab. Auch abgesehen von der Hypothese der wandernden Liquorblasen sind die *Little'schen* Mäuse kein gutes Analogon zum Status «*Bonnerie-Ullrich*». In den letzten Jahren hat man als Kerngruppe aus dem Sammeltopf des «Status *Bonnerie-Ullrich*» die Fälle mit Gonadendysgenese, Pterygium colli, Cubitus valgus, Minderwuchs und anderen, variablen Mißbildungen herausgelöst, sie nun aber oft mit anderen Fällen mit unentwickelten Gonaden zusammengeworfen. In den typischen Fällen läßt sich zwar meist eine eindeutige Diagnose stellen, doch bleibt unklar, wie weit es berechtigt ist, die nicht ganz typischen Fälle zum *Ullrich-Turner-Syndrom* zu rechnen. Entscheidend werden schließlich die Chromosomenstudien sein, die bisher nur bei wenigen Fällen durchgeführt werden konnten. In den untersuchten typischen Fällen hat man immer 45 anstatt 46 Chromosomen gefunden, und zwar war offenbar nur ein einziges Geschlechtschromosom vorhanden. Da der Chromatinbefund der Zellkerne

offenbar von der Ein- oder Zweizahl der X-Chromosomen abhängt, ist zunächst unerklärt, warum unter 711 Fällen der Literatur mit *Turner-Syndrom*, beziehungsweise Gonadendysgenese nur 551 chromatin-negativ waren, wenn man nicht annimmt, daß alle 160 chromatin-positiven Fälle eigentlich nicht zu dem Syndrom der durch X0-Konstitution bedingten Gonadendysgenese gehören. Sicher muß man wohl die chromatin-positiven, gelegentlich familiären Fälle von Gonadendysgenese mit normalem Körperbau und ohne Mißbildungen abtrennen. Es bleiben aber auch unter den typischen Fällen einige chromatin-positive übrig. So finde ich unter 70 Patientinnen mit *Pterygium colli* noch 8 chromatin-positive. Vielleicht erklärt sich dies damit, daß ein Teil der Fälle Mosaiknatur hat, daß sich also die X0-Konstitution nur in einem Teil der somatischen Zellen findet. Hierzu paßt der wiederholt erhobene Befund von Chromatin-Mosaiken (Literatur bei *Lenz* 1959, *Wiedemann*) sowie die Angabe von *Ford* über X0/XX Mosaiknatur bei drei Fällen von *Turner-Syndrom*.

Die umstrittene und methodisch noch nicht einwandfrei geklärte Frage der Mosaiknatur des *Turner-Syndroms* ist in unserem Zusammenhang von Bedeutung, da ein Chromosomen-Mosaik nicht durch eine in der befruchteten Keimzelle vorhandene Anomalie, sondern erst durch eine somatische Genommutation entstehen kann. Theoretisch ließe sich ein reines X0-Individuum durch eine Non-disjunction in einer mütterlichen oder väterlichen Keimzelle erklären, nur daß in diesem Fall, im Gegensatz zum Monogolismus und zum *Klinefelter-Syndrom*, nicht die Zelle zur Befruchtung gekommen wäre, die ein Chromosom zuviel hat, sondern die Schwesterzelle, der dies Chromosom verloren gegangen ist. Auch beim *Turner-Syndrom* liegen einige Beobachtungen vor, bei denen die Markierung des X-Chromosoms durch Gene für Rotgrünblindheit ermöglicht, den Weg des X-Chromosoms zu verfolgen. In den drei bisher etwas ausführlicher publizierten derartigen Fällen war jedesmal die Patientin rotgrünblind, ihr Vater aber normal farbsichtig (*Lenz; Stewart; Walls*). Hieraus folgt, daß die Patientinnen ihr einziges X-Chromosom vom Vater, also die Keimzelle ohne X-Chromosom von der Mutter haben.¹

In einem unveröffentlichten Fall von *Frey* (zitiert von *Walls*) hatte eine

¹ Dies entspricht den Verhältnissen bei den homologen X0-Weibchen bei der Maus (*Russell, Russell und Gower, Welshons und Russell*). Auch hier zeigte die Markierung des X-Chromosoms mit verschiedenen Genen, daß die Weibchen mit Chromosomenunterzahl und mit hemizygot manifesten X-chromosomal-recessiven Genen ihr X-Chromosom vom Muttertier, die abnorme, geschlechtschromosomenlose Keimzelle also vom Vatertier hatten. Vermutlich gibt es analoge Verhältnisse auch bei Katzen, obwohl hier die Bestätigung durch Chromosomenstudien noch aussteht. In Ausnahmefällen werden nämlich von

chromatin-negative, deuteranope Patientin einen ebenfalls deuteranopen Vater. In diesem Fall ist anzunehmen, daß sie ihr X-Chromosom vom Vater hatte, die abnorme, geschlechtschromosomenlose Keimzelle also von der Mutter stammte.

Für einen Einfluß des mütterlichen Alters oder der Geburtennummer auf die Entstehung des *Ullrich-Turner-Syndroms* fanden *Grumbach und Barr* keinen Anhaltspunkt. Sie geben jedoch keine Zahlen. In der folgenden Tabelle sind einige Zahlen zusammengestellt, die erkennen lassen, daß jedenfalls kein nennenswerter Einfluß des mütterlichen Alters bestehen kann.

Tabelle 12

Mütterliches Alter bei der Geburt von Patientinnen mit *Ullrich-Turner-Syndrom*

Alter in Jahren	Prader, Zürich Lenz, Hamburg chromat.-neg.	-pos.	Penrose	Schönenberg et al.; Ehrengut chromat.-neg.	-pos.
Bis 19	2		2	—	
20–24	11		12	3	
25–29	16	2	10	2	1
30–34	6	1	5	2	1
35–39	3	2	6	2	
40 und mehr	1		5	1	

Alter in Jahren	Zunin; Carletti und Parenzan	Seckel; Starcke; Schweingruber	Zusammen	%
Bis 19	—	—	4	3,1
20–24	5	3	34	26,8
25–29	6	5	42	33,1
30–34	6	1	22	17,3
35–39	1	2	17	13,4
40 und mehr	1	—	8	6,3

127

Zunin: Persönliche Mitteilung vom 13. September 1955. *Penrose*: Persönliche Mitteilung vom 12. Oktober 1959. *Prader*: Persönliche Mitteilung vom 16. November 1959.

Muttertieren, die bezüglich eines X-chromosomalen Gens homozygot sind, und die von Katern gedeckt wurden, welche für ein Allel dieses Gens hemizygot sind, weibliche Tiere geworfen, die ihrer Fellfarbe nach für das mütterliche X-chromosomale Gen homozygot oder hemizygot sein müssen. Wenn diese weiblichen Tiere je ein X-Chromosom von der väterlichen und von der mütterlichen Seite hätten, so müßten sie die für Heterozygoten typische Tortoise-shell-Zeichnung zeigen, wenn es sich um X0-Weibchen handelt, so müssen sie von der väterlichen Seite eine geschlechtschromosomenlose Samenzelle erhalten haben (siehe die Zusammenstellung bei *Sprague und Stormont*).

Auffallend war in meinem Material der hohe Prozentsatz der Erstgeburtten. Wenn ich nur die chromatin-negativen Fälle zähle und mit den Fällen von *Schönenberg*, *Hollstein* und *Kosenow* sowie denen von *Ehregut* und von *Prader* zusammenwerfe, so erhalte ich unter 50 chromatin-negativen Patientinnen 29 ($58,0 \pm 7,0\%$) Erstgeborene. Der Prozentsatz ändert sich fast nicht, wenn ich die 11 Fälle von *Seckel*, *Schweingruber*, *Starke* und *Carletti* und *Parenzan* hinzuzähle (36 von 61 = $59,0\%$). Diese Zahl weicht zwar noch nicht statistisch signifikant von der Allgemeinbevölkerung ab, aber wahrscheinlich liegt dies nur an der kleinen Zahl. Unter 225 mongoloiden Kindern fand ich $28,4\%$ Erstgeburtten, unter 73 Patienten mit *Klinefelter-Syndrom* $34,3\%$.

Die Untersuchung des mütterlichen Alters bei den Anomalien der Chromosomenzahl läßt den Schluß zu, daß die Bedingungen, welche für die Non-disjunction des für den trisomalen dysmorphen Schwachsinn («Mongolismus») verantwortlichen Chromosoms entscheidend sind, sich höchstens zu kleinem Teil mit den Bedingungen für eine Non-disjunction des X-Chromosoms als Ursache des *Klinefelter-Syndroms* decken, und daß vermutlich bei der Entstehung des *Ullrich-Turner-Syndroms* wiederum andere Bedingungen maßgebend sind.

4. Angeborene Herzfehler

Die Häufigkeit angeborener Herzfehler beim Mongolismus ließ vermuten, daß auch Herzfehler ohne Mongolismus gelegentlich dieselbe Ursache wie der Mongolismus haben könnten, gewissermaßen also als Teilerscheinung des Mongolismus aufzufassen seien. Vor allem *Navratil*, *Wenger* und *Kaindl* haben diesen Gedanken verfolgt. Auf die methodischen Irrtümer ihrer Arbeit wurde im allgemeinen Teil eingegangen. *Polani* und *Campbell* haben die Frage der Abhängigkeit der Herzfehler vom Alter der Mutter an 377 Patienten studiert, die durchschnittlich etwa 10 Jahre alt waren. Da für die Patienten kein geeignetes Kontrollmaterial zu finden war, wurde der Vergleich mit den Geschwistern der Patienten durchgeführt. Die Autoren fanden dabei nur in einer Gruppe, der *Fallotschen Tetralogie*, eine Zunahme der relativen Häufigkeit nach dem 40. Lebensjahr der Mutter auf das 1,63fache. *McKeown* und *Record* (1956) zweifeln dieses Ergebnis an, da die untersuchten Familien nicht mit Sicherheit abgeschlossen waren. Die Anwendung der *Greenwood-Yuleschen* Methode setzt aber abgeschlossene Familien voraus. *Polani* und *Campbell* glaubten, nachgewiesen zu haben, daß ihre Fälle aus abgeschlossenen Geschwisterschaften stammten, da die durchschnittliche Kinderzahl in den Familien mit der Kinderzahl pro

fruchtbare Ehe in England übereinzustimmen schien. *McKeown und Record* wiesen jedoch darauf hin, daß diese Übereinstimmung nur scheinbar ist, da *Polani und Campbell* bei der Berechnung der durchschnittlichen Familiengröße außer acht gelassen hatten, daß Geschwisterschaften um so häufiger durch Probanden erfaßt werden, je größer ihre Mitgliederzahl ist. Eine Korrektur der Berechnung ergab, daß die Patienten offenbar zu beträchtlichem Teil aus nicht abgeschlossenen Geschwisterschaften stammten. Damit sind die aus dem Material von *Polani und Campbell* gewonnenen Aussagen über einen Einfluß des mütterlichen Alters auf die Häufigkeit von Herzfehlern zweifelhaft.

Mac Mahon fand bei 522 nicht mongoloiden Kindern mit angeborenen Herzfehlern 1,25mal so oft mütterliches Alter von 38 bis 48 Jahren als bei Kontrollen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, so daß der Autor folgerte: «... daß die Herzmißbildungen im ganzen nicht mit der Geburtennummer oder dem mütterlichen Alter zusammenhängen, sofern sie nicht mit Mongolismus vergesellschaftet sind.» Da das Material zu beträchtlichem Teil durch Totenscheine von Totgeburten und Autopsieberichte von Entbindungsanstalten gewonnen wurde, ist es möglich, daß die leichte, statistisch nicht signifikante Häufung bei Müttern über 38 Jahren teils durch die Zunahme der Totgeburtenhäufigkeit mit dem Alter der Mutter zu erklären ist, teils aber durch unvollständige Diagnose der mongoloiden Neugeborenen. Auf die letztere Möglichkeit macht *Mac Mahon* ausdrücklich aufmerksam. Für beide Möglichkeiten spricht die Tatsache, daß bei den zur Sektion gekommenen Kindern insgesamt und ganz besonders bei den seziierten Kindern mit einfachem Ventrikelseptumdefekt die relative Häufigkeit bei mütterlichem Alter über 38 Jahre besonders hoch lag (1,59 beziehungsweise 2,60). Septumdefekte kommen nämlich erstens als Todesursache weniger in Betracht, werden also oft zufällig bei der Sektion entdeckt, und zweitens sind sie bei Mongolismus nicht selten.

Lamy, Grouchy und Schweisguth haben das mütterliche Alter bei 1177 Patienten mit angeborenen Herzfehlern, darunter 52 mongoloiden Kindern, und bei einer Kontrollgruppe von 660 Kindern verglichen, die nach Geburtsjahrgang und sozialer Herkunft den Patienten entsprachen. Nach den angegebenen Zahlen berechnet sich eine relative Häufigkeit der angeborenen Herzfehler nach dem 40. Lebensjahr der Mutter von 0,92. Die Kontrollgruppe zeigt jedoch so auffallende Abweichungen von der französischen Bevölkerungsstatistik sowohl im Prozentsatz der ganz jungen Mütter (2,12% unter 20 Jahren) als auch der Mütter über 45 Jahren (2,12%!), daß sich Zweifel aufdrängen. *Callensee* hat bei 203 Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien ohne Mongolismus nur 3 mit mütter-

lichem Gebäralter über 40 Jahren gefunden, also weniger, als nach der allgemeinen Statistik zu erwarten wäre. Im übrigen stimmten die Patienten von *Callensee* sowohl in der Verteilung des mütterlichen Alters als auch der Geburtennummern mit der Allgemeinbevölkerung gut überein (Tabelle 12).

Tabelle 13

Mütterliches Alter bei Patienten mit Herzfehlern

Mütterliches Alter	Geburten Bundesrepublik 1948–1953	Angiokardiopathien ohne Mongolismus	Mongoloide
	%	%	%
Bis 21	11,6	11,8	10,4
22–35	72,9	76,4	44,8
36–40	11,7	10,3	17,2
über 40	3,8	1,5	27,6

Rofall fand bei 518 Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die an der Medizinischen Klinik in Bonn untersucht wurden, keine Häufung bei älteren Müttern (12,4% stammten von 35–39jährigen, 3,7% von 40jährigen und älteren Müttern). Wenn man von den Bedenken gegen die einzelnen Serien Abstand nimmt und ein gemeinsames, nach der Zahl der Fälle gewogenes Mittel der relativen Häufigkeit der Herzfehler nach dem 40. Lebensjahr für alle 2836 Fälle berechnet, so ergibt sich 0,93, also kein Anhalt für eine höhere Häufigkeit von Herzfehlern nicht mongoloider Kinder bei älteren Müttern.

Während die Herzfehler im allgemeinen keine Beziehung zur Geburtennummer zeigen, scheint der persistierende Ductus arteriosus hier eine Ausnahme zu machen. *Mac Mahon* fand unter Herzfehlerpatienten im allgemeinen 36,8% erste Kinder, unter Kontrollen 36,6%, unter Patienten mit offenem Ductus arteriosus $53,3 \pm 7,7\%$. In einer größeren Serie von 166 Fällen fanden *Record und McKeown* das Vorwiegen der Erstgeborenen bestätigt. *Ash und Fischer* sahen bei 138 Fällen von offenem Ductus arteriosus 46% Erstgeborene, der entsprechende Prozentsatz unter allen Geburten in den USA in den Jahren 1946 bis 1950 beträgt 36,3%. *Anderson* hat zur Prüfung des Geburtenordnungseffektes das Verfahren von *Weinberg und Schulz* herangezogen, das auf einem Vergleich innerhalb der Familien beruht und dabei von der Überlegung ausgeht, daß die Geburtenordnung als solche keinen Einfluß hat, sondern nur als Index des mütterlichen Alters wichtig ist. Dabei ist der Geburtenordnungseffekt um so höher zu bewerten, je größer die Geschwisterzahl ist. Erstgeburt in einer Familie von zwei Kindern ist ein schlechterer Index für niedriges mütterliches Alter als in einer Familie von 10 Kindern. Die Anwendung des *Weinberg-Schulz*-schen Verfahrens setzt abgeschlossene Familien voraus. Um solche zu erhalten,

hat *Anderson* nur über 45jährige Mütter, über 40jährige Mütter ohne Kinder unter 5 Jahren und über 35jährige Mütter ohne Kinder unter 10 Jahren ausgewertet. Dieses Ausleseverfahren bringt unübersehbare Fehlermöglichkeiten mit sich. Wenn *Anderson* also keinen Einfluß der Geburtennummer zu finden glaubt, so kann damit ein solcher Einfluß nicht als widerlegt gelten. Tatsächlich waren 47,3% von *Andersons* Patienten mit offenen Ductus arteriosus Erstgeborene, was deutlich den entsprechenden Prozentsatz in der amerikanischen Bevölkerung übersteigt.

In dem Material von *Lamy, Grouchy und Schweisguth* war die durchschnittliche Geburtennummer der Patienten mit offenem Ductus Botalli etwas, aber nicht signifikant niedriger als bei den übrigen Herzfehlerpatienten ($2,14 \pm 0,14$ gegenüber $2,23 \pm 0,04$). Im Gegensatz zu den übrigen angeborenen Herzfehlern spielen offenbar bei der Persistenz des Ductus arteriosus postnatale Faktoren eine gewisse Rolle. In Versuchen an Meer-schweinchen konnte gezeigt werden, daß Sauerstoffmangel nach der Geburt den normalerweise in 24 Stunden eintretenden Verschluß des Ductus arteriosus hemmt (*Record und McKeown*, 1955, a und b). Hierzu paßt die anamnestiche Angabe von längeren Perioden von Atemstörungen unmittelbar nach der Geburt, die man bei Kindern mit offenem Ductus Botalli oft erhalten kann (*Record und McKeown*). Für die Häufung des offenen Ductus arteriosus bei den Bewohnern der peruanischen Anden in über 4000 m Höhe ist wohl kaum ein vorgeburtlicher Sauerstoffmangel verantwortlich zu machen, da bei 75 Herzfehlern, deren Terminationspunkt vor der Geburt lag, keine Beziehung zur Höhe des Wohnortes zu finden war (*Alzamora, Rotta, Battilana, Abugattas, Rubio, Bouroncle, Zapata, Santa-Maria, Binder, Subiria, Paredes, Pando und Graham*). Die Häufung des Ductus arteriosus persistens bei Erstgeburten ist vielleicht dadurch bedingt, daß bei Erstgeburten die Geburt in der Regel schwerer ist und häufiger zu Atemstörungen führt.

Bekanntlich spielt für die angeborenen Herzfehler im allgemeinen die Vererbung keine große Rolle. Bei Geschwistern von Patienten mit Herzfehlern finden sich je nach dem Typ des Vitiums doppelt bis siebenmal so viele Herzfehler wie in der Allgemeinbevölkerung (*McKeown, MacMahon und Parsons; Lamy und Mitarbeiter* 1957). Wenn wir hiermit den Einfluß des mütterlichen Alters oder der Geburtennummer vergleichen, so ist er jedenfalls wesentlich geringer als der Einfluß der Vererbung.

Eine deutliche Abhängigkeit vom Alter der Mutter fand *Torgersen* bei dem Syndrom von Situs inversus mit Bronchiektasien. Eine Überprüfung dieses bemerkenswerten Befundes wäre von großem Interesse. Wenn er sich bestätigen würde, so müßte die Auffassung, nach der das Syndrom von Situs inversus mit Bronchiektasien gewöhnlich einfach recessiv erblich ist, offenbar revidiert werden.

Zusammenfassung

Die meisten Statistiken über angeborene Mißbildungen zeigen eine leichte Zunahme bei Müttern über 40 Jahren. Wenn man die Fälle von Mongolismus beiseiteläßt, so bleibt nur eine zweifelhafte und praktisch nicht ins Gewicht fallende Zunahme der Mißbildungshäufigkeit mit dem mütterlichen Alter übrig.

Die Aufklärung des Mongolismus als einer chromosomal bedingten Störung verleiht der Beobachtung der Abhängigkeit vom Alter der Mutter neues Interesse. Innerhalb der methodisch bedingten Grenzen scheint das Ausmaß der Häufigkeitszunahme des Mongolismus mit steigendem mütterlichem Alter in allen publizierten Serien gleich groß zu sein. Vom 40. bis 45. Lebensjahr der Mutter ist der Mongolismus 5- bis 10mal, nach dem 45. Lebensjahr 10- bis 20mal so häufig wie in allen Altersklassen zusammen. Für einen Einfluß zeitlicher und geographischer Unterschiede in der Altersabhängigkeit des Mongolismus finden sich keine Anhaltspunkte. Schwachsinn ohne Mongolismus ist unabhängig vom höheren Alter der Mutter, jedoch ist hier der Prozentsatz sehr junger Mütter erhöht.

Beim *Klinefelter-Syndrom*, einer ätiologisch dem Mongolismus offenbar verwandten Anomalie der Chromosomenzahl, findet sich eine wesentlich schwächere Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Wenn für die Non-disjunction eines Chromosoms beim Mongolismus und beim *Klinefelter-Syndrom* gemeinsame Faktoren ursächlich verantwortlich sind, so können diese nur bei einem kleineren Teil der Fälle von *Klinefelter-Syndrom* wirksam sein.

Beim *Ullrich-Turner-Syndrom*, dem ätiologisch das Fehlen eines Geschlechtschromosoms zugrundeliegt, spielt das Alter der Mutter anscheinend keine Rolle. Bemerkenswert ist der hohe Prozentsatz erstgeborener Kinder. Im Gegensatz zum Mongolismus und zum *Klinefelter-Syndrom* scheint die Chromosomenstörung vorwiegend in den männlichen Keimzellen lokalisiert zu sein.

Für angeborene Herzfehler ohne Mongolismus besteht keine Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Persistenz des Ductus arteriosus kommt gehäuft bei Erstgeburten vor. Hierfür sind vermutlich postnatale Faktoren verantwortlich.

Summary

Studies of the incidence of congenital malformations generally reveal a slight increase with maternal age. If mongolism is excluded only a doubtful rise of the malformation frequency with maternal age is left which is of no practical importance.

The elucidation of a chromosomal aberration underlying mongolism should revive the interest in its correlation to maternal age. Within the given methodological limits all series so far published show the same degree of increase of mongolism with maternal age. From maternal ages 40 to 44 a 5- to 10-fold increase, after the age of 45 a 10-to 20-fold increase as compared with the frequency at all ages is found. There is no evidence of secular or geographical influences upon the correlation between maternal age and mongolism. Mental deficiency without mongolism does not increase with maternal age. A somewhat higher percentage of mental defectives are born to very young mothers.

In *Klinefelter's* syndrome, which is another type of chromosomal aberration, maternal age plays some part in the etiology, though to a definitely less degree than in mongolism.

In the *Ullrich-Turner* syndrome of gonadal dysgenesis, which is due to loss of one sex chromosome, maternal age is not of etiological importance. There is a strikingly high percentage of firstborn children.

Congenital malformations of the heart without mongolism occur independently of maternal age. Persistent ductus arteriosus occurs with higher frequency in firstborn children. This is probably accounted for by postnatal factors.

Résumé

Dans la plupart des statistiques, on constate que la fréquence des malformations congénitales augmente lorsqu'il s'agit de mères qui ont dépassé les 40 ans. Si on fait abstraction des cas de monogolisme, il ne reste plus qu'une augmentation incertaine sans importance pratique des anomalies congénitales par rapport à l'âge de la mère.

La démonstration que le mongolisme est dû à une anomalie chromosomique a renouvelé l'intérêt de la constatation de la dépendance de sa fréquence de l'âge de la mère. En tenant compte des limites dues aux erreurs méthodiques, on peut dire que l'augmentation de la fréquence du mongolisme par rapport à l'âge de la mère est à peu près concordante dans les différentes statistiques publiées. Pour les mères âgées de 40 à 45 ans, la fréquence du mongolisme est environ 5 à 10 fois plus grande, après 45 ans, 10 à 20 fois en comparaison avec l'ensemble des autres classes d'âge. On n'a pas pu mettre en évidence un facteur saisonnier ou géographique. La débilité mentale sans mongolisme n'a pas de relation avec l'âge de la mère. Toutefois, on est frappé par la fréquence des mères très jeunes.

Dans le syndrome de *Klinefelter*, qui dépend également d'une anomalie du nombre des chromosomes, la relation avec l'âge de la mère est beaucoup

plus faible. Si on admet qu'il s'agit dans le mongolisme et dans le syndrome de *Klinefelter* de non-disjonction d'un chromosome, cette étiologie ne peut entrer en ligne de compte que dans une partie des cas de *Klinefelter*.

Dans le syndrome d'*Ullrich-Turner*, qui est en rapport avec le manque d'un chromosome sexuel, l'âge de la mère ne semble pas jouer de rôle. En opposition avec le mongolisme et le syndrome de *Klinefelter*, l'anomalie chromosomique semble avant tout se trouver dans les cellules sexuelles mâles.

Pour des anomalies cardiaques sans mongolisme, il n'y a pas de relation avec l'âge de la mère. Une persistance du canal de Botal est plus fréquente chez les premiers-nés. Il s'agit probablement de l'influence des facteurs postnataux.

LITERATUR

- Allen, G. and Baroff, G. S.*: Mongoloid twins and their siblings. *Acta genet.* 5: 294–326 (1955).
- Alzamora, V.*; *Rotta, A.*; *Batilana, G.*; *Abugattas, R.*; *Rubio, C.*; *Bouroncle, J.*; *Zapata, C.*; *Santa-María, E.*; *Binder, T.*; *Subiria, R.*; *Paredes, D.*; *Pando, B. and Graham, G. G.*: On the possible influence of great altitudes on the determination of certain cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 12: 259–262 (1953).
- Anderson, R. C.*: Causative factors underlying congenital heart malformations. I. Patent Ductus arteriosus. *Pediatrics* 14: 143–152 (1954).
- Ash, R. and Fischer, D.*: Manifestations and results of treatment of patent ductus arteriosus in infancy and childhood. *Pediatrics* 16: 695–703 (1955).
- Beall, G. and Stanton, R. G.*: Reduction in the number of mongolian defectives – a result of family limitation. *Canad. J. publ. Health* 36: 33 (1945).
- Beese, J.*: Über kindliche «Mißbildungen» (connatale Bildungsanomalien) an der Universitäts-Frauenklinik Göttingen aus den Jahren 1911–1954. *Med. Diss.* (Göttingen 1957).
- Benda, C. E.*: Mongolism and Cretinism. 2. Aufl. (Grune and Stratton, New York 1949).
- Bennholdt-Thomsen, C.*: Über den Mongolismus und andere angeborene Abartungen in ihrer Beziehung zu hohem Alter der Mutter. *Z. Kinderhk.* 53: 427–454 (1932).
- Bennholdt-Thomsen, C.*: Kindliche Krankheitsformen in ihrer Beziehung zu hohem Alter der Erzeuger. Ziffernmäßige Erhebungen. *Z. Kinderhk.* 53: 181–199 (1932).
- Bergman, S.*; *Reitalu, J.*; *Nowakowski, H. und Lenz, W.*: The chromosomes in two patients with Klinefelter's Syndrome. *Ann. hum. Genet.* (im Druck).
- Bleyer, A.*: The role of advancing maternal age in mongolism; a study of 2822 cases. *Amer. J. Dis. Child.* 55: 79–92 (1938).
- Böök, J. A.*; *Fraccaro, M.*; *Hagert, C. G. and Lindsten, J.*: Congenital malformations in children of mothers aged 42 and over. *Nature* 181: 1545–1546 (1958).
- Böök, J. A.*; *Fraccaro, M. and Lindsten, J.*: Cytogenetic observations in mongolism. *Acta paediat.* 48: 453–468 (1959).
- Böök, J. A. and Reed, S. C.*: Empiric risk figures in mongolism. *J. amer. med. Ass.* 143: 730–732 (1950).
- Brousseau, K.*: Mongolism, a study of the physical and mental characteristics of mongolian imbeciles. (Williams & Wilkins, Baltimore, Md. 1928.)

- Büchi, E. C.: Siehe Teil I.
- Büchner, F.: Siehe Teil I.
- Buurman, G. et al.: Siehe Teil I.
- Callensee, W.: Statistische Untersuchungen über angeborene Angiokardiopathien. Mschr. Kinderhk. 106: 1-8 (1958).
- Carletti, B. e Parenzan, L.: Nuovo contributo alla conoscenza dello status Bonnevie-Ulrich. Min. Ped. 4: 861-871 (1952).
- Cartagenova, L.: Esperienze di terapia tissurale nel mongolismo. Aggiorn. pediat., Roma 5: 83-92 (1954).
- Carter, C. O.: Siehe Teil I.
- Carter, C. O. and MacCarthy, D.: Incidence of mongolism and its diagnosis in the newborn. Brit. J. soc. Med. 5: 83 (1951).
- Casa, D. e Vignetti, P.: Considerazioni sulla genetica del bambino affetto da mongolismo. Atti del XXV Congr. Soc. Ital. Ped. (Palermo 1957).
- Davenport, C. B. and Allen, G.: Family studies on mongoloid dwarfs. J. Psycho-Asthenics 29: 266-286 (1924/1925).
- Davis, M.-E. and Potter, E. L.: Congenital malformations and obstetrics. Pediatrics 19: 719-724 (1957).
- Demographic Yearbook 1954. United Nations. New York.
- Ehrat, R.: Siehe Teil I.
- Ehregut, W.: Über ovarielle Agenesie. Z. Kinderhk. 75: 224-234 (1954).
- Ehregut, W.: Das Chromosomengeschlecht bei Gonadenmangel und die Differenzierung der Geschlechtsorgane. Z. Kinderhk. 77: 322-335 (1955).
- Engler, M.: Mongolism (Peristatic Amentia). (J. Wright & Sons, Bristol 1949.)
- Erne, H.: Über das Papillarleistensystem und die Palmarfurchen in Familien mit einem oder mehreren Fällen von Mongolismus und ein Beitrag zum Problem der Vierfingerfurchen. Med. Diss. (Zürich 1953).
- Fanconi, G.: Die Mutationstheorie des Mongolismus. Schweiz. med. Wschr. 69: 81-86 (1939).
- Fink, A.: Mißbildungen und ihre Korrelation zum Gebäralter. Z. Geburtsh. Gynäk. 147: 214-226 (1956).
- Ford, C. E. zit. nach: Human chromosomal Aberrations. Lancet ii: 448-450 (1959)
- Ford, C. E.; Jones, K. W.; Miller, O. J.; Mittwoch, U.; Penrose, L. S.; Ridler, M. and Shapiro, A.: The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter-Syndrome. Lancet i: 709-710 (1959).
- Ford, C. E.; Jones, K. W.; Polani, P. E.; de Almeida, J. C. and Briggs, J. H.: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet i: 711-713 (1959).
- Ford, C. E.; Polani, P. E.; Briggs, J. H. and Bishop, P. M. F.: A presumptive human XXY/XX mosaic. Nature 183: 1030-1032 (1959).
- Fraccaro, M.; Kaijser, K. and Lindsten, J.: Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet i: 886 (1959).
- Gérard-Lefebvre, M.; Mollet, F.; Lefebvre, R. et Bernard, F.: Enquête sur le mongolisme dans le Nord de la France. Essai d'étude étiopathogénique. Arch. franç. Péd. 1953: 834-849.
- Geyer, H.: Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie. (G. Thieme, Leipzig 1939).
- Geyer, H.: Über die Dummheit. (Musterschmidt, Göttingen/Frankfurt/Berlin 1954.)
- Goddard, H. H.: Feeble-mindedness (New York 1914).

- Grumbach, M.S. and Barr, M.L.: Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. *Recent Progr. Horm. Res.* 14: 255–334 (1958).
- Haldane, J.B.S. and Smith, C.A.B.: A simple exact test for birth-order effect. *Ann. Eugen.* 14: 117–124 (1948).
- Hanhart: Persönliche Mitteilung 1959.
- Hegnauer, H.: Siehe Teil I.
- Hendricks, C.H.: Congenital malformations. Analysis of the 1953 Ohio records. *Obstet. Gynec.* 6: 592–598 (1955).
- Hinrichs, R.: Zur Frage der Häufigkeitszunahme der mongoloiden Idiotie seit 1930. *Arch. Kinderhk.* 144: 52–57 (1952).
- Illing, J.: Beiträge zum Krankheitsbild der mongoloiden Idiotie. *Mschr. Kinderhk.* 78: 353–375 (1939).
- Jacobs, P.A.; Baikie, A.G.; Court Brown, W.M. and Strong, J.A.: The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet* i: 710 (1959).
- Jacobs, P.; Baikie, A.G.; Court Brown, W.M.; Mac Gregor, T.N.; Maclean, N. and Harnden, D.G.: Evidence for the existence of the human "Super Female". *Lancet* ii: 423–425 (1959).
- Jacobs, P.A. and Strong, J.A.: A case of human intersexuality having a possible XXY-sex-determining mechanism. *Nature* 183: 302–303 (1959).
- Klebanow, D.: Die Gefahr der Keimschädigung bei Rückbildungsvorgängen in den weiblichen Gonaden. *Dtsch. med. Wschr.* 74: 606–610 (1949).
- Koch, G.: Clinica y genetica de la microcefalia. *Fol. clin. int.* 9: 113–118 (1959).
- Lahdensuu, S.: Über Vorkommen und Ätiologie der Idiotia mongoloidea im Lichte des in Finnland gesammelten Materials. *Acta paediat.* 21: 256–288 (1938).
- Lamy, M. et al.: Siehe Teil I.
- Lande-Champain, L.: The etiology of mongolism. *J. Child. Psych.* 3: 53–69 (1954).
- Lejeune, L.; Gautier, M. et Turpin, R.: Les chromosomes humaines en culture de tissus. *C. R. Acad. Sci., Paris* 248: 602, 1721 (1959).
- Lelong, M.; Borniche; Kreisler et Baudy: Mongolien issu de mère mongolienne. *Arch. franç. Péd.* 6: 231 (1949).
- Lenz, W.: Rotgrünblindheit bei einem heterogametischen Schein-Mädchen. *Acta genet. Med. Gemell.* 6: 231–146 (1957).
- Lenz, W.: Klinik und Therapie genetisch bedingter Störungen. *Dtsch. med. Wschr.* 84: 1810–1817 (1959).
- Lenz, W.; Nowakowski, H.; Prader, A. und Schirren, C.: Die Ätiologie des Klinefelter-Syndroms. Ein Beitrag zur Chromosomenpathologie beim Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* 89: 727 (1959).
- MacMahon, B.: Association of congenital malformation of the heart with birth rank and maternal age. *Brit. J. soc. Med.* 6: 178–182 (1952).
- McIntosh, R. et al.: Siehe Teil I.
- McKeown, T.; MacMahon, B. and Parsons, C.G.: The familial incidence of congenital malformation of the heart. *Brit. Hearth J.* 15: 273–277 (1953).
- McKeown, Th. and Record, R.G.: Maternal age and birth order as indices of environmental influence. *Amer. J. hum. Genet.* 8: 8–23 (1956).
- Malzberg, B.: Some statistical aspects of mongolism. *Amer. J. mental Defic.* 54: 266–281 (1950).
- Moore, K.L.: Sex reversal in newborn babies. *Lancet* i: 217–219 (1959).
- Navratil, L. et al.: Siehe Teil I.

- Neel, J. V. and Schull, W. J.: The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hisoshima and Nagasaki. National Acad. Sci. – National Res. Council. Publication No. 461 (Washington 1956).
- Nicola, P. e Nigro, N.: Il mongolismo nei gemelli. Min. Ped. 9: 1412–1419 (1957).
- Niermann, H. und Schoeller, L.: Familienuntersuchungen bei 20 Patienten mit chromatin-positivem Klinefelter-Syndrom. Vortrag 6. Kongress Gesellschaft f. Konstit. Forschung, Tübingen, September 1959.
- Nowakowski, H.: Persönliche Mitteilung 1959.
- Nowakowski, H.; Lenz, W. und Parada, J.: Diskrepanz zwischen Chromatinbefund und genetischem Geschlecht beim Klinefelter-Syndrom. Acta endocrin. 30: 296–320 (1959).
- Orel, H.: Zur Klinik der mongoloiden Idiotie. Zschr. Kinderhk. 44: 449–472 (1927).
- Øster, J.: Mongolism. Op. ex domo biol. hered. human. (Univ. Hafn., Danish Sci. Pr., Copenhagen 1953).
- Øster, J.: The causes of Mongolism. Danish med. Bull. 3: 158–164 (1956).
- Penrose, L. S.: The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. J. Genet. 27: 219–224 (1933).
- Penrose, L. S.: The relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. Proc. roy. Soc., B. 115: 431–450 (1943).
- Penrose, F. S.: Maternal age in familial mongolism. J. mental. Sci. 97: 738 (1951).
- Penrose, L. S.: The distal triradius t on the hands of parents and sibs of mongol imbeciles. Ann. hum. Genet. 19: 10–38 (1954).
- Pescotto, G.: Il problema dell'ereditarietà nel mongolismo. Riv. neurobiol. 3: 357–378 (1957).
- Polani, P. E. and Campbell, M.: An aetiological study of congenital heart disease. Ann. hum. genet. 19: 209–230 (1955).
- Record, R. G. and Edwards, J. H.: Environmental influences related to the aetiology of congenital dislocation of the hip. Brit. J. prev. Soc. Med. 12: 8–22 (1958).
- Record, R. G. and McKeown, Th.: Observations on the aetiology of patent ductus arteriosus. Atti del IX Congresso internazionale de genetica. Caryologia 1954, Suppl. 1059.
- Record, R. G. and McKeown, Th.: The Effect of reduced atmospheric pressure on closure of the ductus arteriosus in the guinea pig. Clin. Sci. 14: 225–233 (1955).
- Record, R. G. and Mc Keown, Th.: The effect of oxygen deficiency on closure of the ductus arteriosus in the newborn guinea pig. Ibid. 14: 711–714 (1955).
- Rehn, A. T. and Thomas, E., jr.: Familial history of a mongoloid girl who bore a mongoloid child. Amer. J. ment. Defic. 62: 496–499 (1957).
- Rett, A.: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen. Wien. klin. Wschr. 70: 37–43 (1958).
- Rofall, D.: Zur Frage der Ätiologie angeborener Fehlbildungen am Herzen und an den Gefäßen. Med. Diss. (Bonn 1957).
- Russell, W. L.; Russell, L. B. and Gower, J. S.: Exceptional inheritance of a sexlinked gene in the mouse explained on the basis that the X₀-sex-chromosome constitution is female. Proc. U. S. Nac. Acad. Sci. 45: 554–560 (1959).
- Sandrucchi, M. G. P.: Considerazioni sull'eziologia del mongolismo. Min. Ped. 9: 1362–1368 (1957).
- Sawyer, G. M. and Shafter, A. J.: Amer. J. ment. Def. 61: 793 (1957).
- Schachter, M.: Contribution à l'étude étiologique de l'arriération mongolienne. J. Génét. hum. 1: 201–210 (1952).
- van der Scheer, W. M.: Beiträge zur Kenntnis der mongoloiden Mißbildung. Abhandl. Neurol. Psychiatr. 41: 1–162 (1927).
- Schirren: Persönliche Mitteilung 1959.

- Schlapp, M. P.*: Mongolism – a clinical phenomenon. *J. Hered.* 16: 161 (1925).
- Schönenberg, H.*; *Hollstein, K.* und *Kosenow, W.*: Das klinische Bild und das chromosomale Geschlecht der Gonadendysgenese an Hand von 15 eigenen Beobachtungen. *Z. Kinderhk.* 79: 383–412 (1957).
- Schröder, H.*: Zur Frage der ovariellen Insuffizienz bei Mongoloidenmüttern. *Z. Neurol. Psychiat.* 170: 148–210 (1940).
- Schulz, B.*: Zur Genealogie des Mongolismus. *Z. Neurol. Psychiat.* 134: 268–324 (1931).
- Schweingruber, B.*: Zur Differentialdiagnose des Status Bonnevie-Ullrich. *Ann. Paed.* 185: 149–177 (1955).
- Seckel*: Clinical conference at the Bobs Roberts Memorial Hospital. *J. Pediat.* 40: 651–661 (1952).
- Shuttleworth, G. E.*: Mongolian imbecility. *Brit. med. J.* 2: 661 (1909).
- Smith, A.*: A note on mongolism in twins. *Brit. J. prevent. soc. Med.* 9: 212–213 (1955).
- Smith, A. and Record, R. G.*: Maternal age and birth rank in the aetiology of mongolism. *Brit. J. prevent. soc. Med.* 9: 51, 55 (1955).
- Sprague, L. M. and Stormont, C.*: A reanalysis of the problem of the male tortoiseshell-cat. *J. Hered.* 47: 237–240 (1956).
- Stanton, E. F.*: Pregnancy after forty-four. *Amer. J. Obstet.* 71: 270–283 (1956).
- Starke, K. B.*: Zur Diagnose des Status Bonnevie-Ullrich. *Mschr. Kinderhk.* 98: 420–423 (1950).
- Stern, C.*: Colourblindness in Klinefelter's syndrome. *Nature* 183: 1452 (1959).
- Stewart, J. S. S.*: The chromosomes in man. *Lancet* ii: 833 (1959).
- Thalhammer, O.*: Mongolismus. Prognose der Schwangerschaften nach Geburt eines Mongoloids. *Wien. klin. Wschr.* 66: 165–167 (1954).
- Torgensen, J.*: Genic factors in visceral asymmetry and in the development and pathologic changes of lungs, heart and abdominal organs. *Arch. Path.* 47: 566–593 (1949).
- Torre, M. and Cibelli, S.*: Influenza dell'età materna nella comparsa del mongolismo. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 33: 1142–1145 (1957).
- Turpin, R. et Lejeune, J.*: Etude dermatoglyphique des paumes des mongoliens et de leurs parents et germains. *Sem. Hôp. Paris* 29: 1 (1953).
- Waardenburg, P. J.*: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. *Bibliogr. Genet.*, vol. 7 (M. Nijhoff, 's-Gravenhage 1932).
- Walls, G. L.*: Peculiar Color Blindness in Peculiar People. *Arch. Ophthal.* 62: 13–37 (1959).
- Welshons, W. J. and Russell, L. B.*: The Y-chromosome as the bearer of male determining factors in the mouse. *Proc. U. S. Nat. Acad. Sci.* 45: 560–566 (1959).
- Wiedemann, H.-R.*; *Tolksdorf, M.* und *Romatowski, H.*: Über das Kerngeschlecht der weißen Blutzellen und den Wert der Diagnose des «chromosomalen Geschlechts» aus dem Blut, verglichen mit anderen Methoden. *Med. Mschr.* 12: 665–668 (1958).
- Windorfer, A. und Hetler, W.*: Beitrag zum Mongolismus bei Geschwistern. *Dtsch. med. Wschr.* 79: 1337–1338 (1954).
- Wyler, J.*: Das Höchstalter der Gebärfähigkeit der Frau. *Schweiz. med. Wschr.* 87: 698–701 (1957).

Université de Genève, Faculté de Médecine, Clinique de Psychiatrie
(Directeur: Professeur F. Morel †)

ÉTUDE DE LA FERTILITÉ DE 300 MÈRES DE SCHIZOPHRÈNES

Par GÉRARD ROTH

Introduction

Fécondité et maladies mentales

Il est connu que la fécondité des malades mentaux est moindre que celle d'une population normale comparable.

C'est ainsi que *Dahlberg*, étudiant un groupe inhomogène de malades mentaux, mettait en évidence le nombre insignifiant de naissances survenant après le début de la maladie et montrait que la fréquence des mariages et la fécondité avant le début de l'affection sont au-dessous de la normale.

Fécondité des schizophrènes

On admet également que la fécondité des schizophrènes est inférieure à la fécondité normale.

Nissen, sur 322 schizophrènes d'un asile norvégien, signalait la rareté des mariages, le taux élevé des enfants illégitimes et la diminution de la fécondité (cité par *Gates*). *Ostmann*, à la même époque, est du même avis (cité par *Kallmann*).

Kallmann (1938) estime que cette diminution concerne aussi bien la fécondité absolue que la fécondité légitime et nette. Il distingue de fortes différences entre les taux de mariages et de fécondité des différents groupes de schizophrènes: c'est dans le plus fécond, celui des paranoïdes, que le

taux des naissances est le plus élevé avant le début de l'affection (93,8%) et avant l'hospitalisation (96,2%). Enfin, il indique que la moyenne de reproduction des hommes est inférieure à celle des femmes. Il vérifie ainsi les conclusions d'*Essen-Moller*, estimant que la fécondité des schizophrènes est environ la moitié de celle d'une population normale. La raison majeure en est le taux élevé des célibataires, en plus d'un abaissement de la fécondité dans le mariage et d'un accroissement du taux de mortalité.

Schulz (1938) trouve une moyenne de 2,7 enfants par couple pour 222 couples de schizophrènes.

Luxenburger indique en 1939 que la fécondité de la population s'abaisse d'année en année, mais que celle des schizophrènes reste identique et se rapproche ainsi de la normalité.

Kallmann (1946), étudiant 691 paires de jumeaux dont au moins un des deux est atteint de schizophrénie, confirme les notions précédentes. Voici les taux qu'il trouve :

Taux de naissance		Taux de mariage en %
3,3	Population normale	71
1,4	Catatonies et hébéphrènes	39
3,1	Déments précoces et paranoïdes	70,1
1,9	Les 2 groupes ensemble	50,3

Si par contre on veut étudier la fécondité des membres de la famille des schizophrènes, la littérature nous fournit très peu de renseignements.

Kallmann estime que la mortalité totale des enfants des schizophrènes n'est pas plus grande que celle d'une population normale, de même âge. S'il montre une diminution nette de la fécondité chez les filles des schizophrènes, il la met en relation avec une limitation volontaire des naissances.

Certains auteurs, en passant, expriment l'idée qu'il serait intéressant de connaître la fécondité des parents des schizophrènes.

A notre connaissance cette étude n'a pas été faite.

But du travail

Nous avons vu que la fécondité des schizophrènes est maintenant connue, les divers auteurs s'accordant pour la trouver diminuée en corrélation avec la gravité de l'affection et la durée de l'hospitalisation.

Le but de ce travail est d'étudier la fécondité des parents qui, elle, ne sera pas modifiée par ces facteurs, pas plus du reste que par la limitation volontaire des naissances (sauf de rares cas où il y a des malades mentaux dans les ascendants).

De plus nous serons toujours au-delà de la période de fécondité (18 à 45 ans) des mères, ce qui nous permettra de comparer nos résultats avec les données statistiques suisses.

Notre étude s'étendra également au groupe des malades âgés, atteints de schizophrénie paranoïde, qui eux ont dépassé 45 ans pour la plupart.

Ainsi verrons-nous si des facteurs léthaux prénataux doivent être invoqués qui modifieraient éventuellement la fécondité.

Méthode

Malheureusement les statistiques fédérales ne nous donnent pas les chiffres comparatifs désirés qui seraient le nombre moyen d'enfants qu'une femme met au monde dans sa vie entière, à telle époque, mariée ou non. Des statistiques on ne peut que déduire le nombre moyen d'enfants d'une femme mariée, en fonction de la durée de son mariage actuel, à différentes époques.

Cependant, en tenant compte du fait que le 50% des femmes sont mariées avant 25 ans, on peut se servir de ces chiffres – un peu trop faibles – comme point de comparaison et ils nous donnent une approximation valable du nombre total d'enfants obtenus pendant la période féconde.

Les calculs de la fécondité selon la méthode de *Burgdorfer* tiennent compte du nombre des enfants nés vivants, atteignant la période de risque de la maladie étudiée. Du fait de l'imprécision anamnestique de beaucoup de nos dossiers établis entre 1940 et 1950, nous avons dû renoncer à appliquer cette méthode, pourtant plus globale. Il ne nous est donc pas possible d'apprécier le rôle d'éventuels facteurs léthaux dans la première enfance ou l'adolescence.

Le travail portait, au départ, sur 369 cas de schizophrènes, hospitalisés entre 1940 et 1950, à la clinique psychiatrique de Bel-Air. Nous avons éliminé les cas pour lesquels les dossiers ne contenaient pas de renseignements précis sur la fratrie des malades (69 cas éliminés). Il n'y a pas de corrélation entre la gravité de l'affection de ces 69 cas et l'absence de renseignements anamnestiques: il s'agit, la plupart du temps, d'anamnèses mal prises ou d'étrangers dont la famille ne peut nous renseigner. D'éliminer ces cas n'apporte donc pas de cause d'erreur.

En ce qui concerne l'exactitude des renseignements, il faut signaler que le 55% environ sont produits par les malades eux-mêmes, le 45% par les parents. Dans la majorité des cas les données des malades sont dignes de foi, mais lorsqu'il y avait doute, les parents ont presque toujours été interrogés.

Cette façon de pratiquer renferme cependant une cause d'erreur, mais non appréciable.

Restent donc 300 cas à analyser.

Nous avons considéré comme schizophrènes les individus qui présentaient une symptomatologie psychotique dont les mécanismes de base sont les suivants:

a) Troubles de la fonction du langage

Echo de la pensée, énonciation des actes, audition verbale, pensées imposées ou parasites, intuitions et convictions, flux des pensées. Les dysphasies, schizophasies constituent les blocages de cette même fonction.

b) Troubles sensitifs et sensoriels

Paresthésies, cénesthopathies, hallucinations visuelles, auditives communes, gustatives et olfactives, visions imposées.

c) Troubles de la fonction mnésique

Hypermnésie, ecmnésie, sentiment d'étrangeté, fausses reconnaissances. Arrêts et vides de la pensée, oublis brusques, troubles de l'attention.

d) Troubles moteurs

Mouvement imposés, maniérisme, stéréotypies, itérations, myoclonies, convulsions, gesticulation, agitation, inhibitions, akinésie.

e) Troubles émotionnels et végétatifs

Anxiété, pleurs ou rires imposés, euphorie, troubles du sommeil, vasomoteurs et sécrétoires, dysréflexies sympathiques diverses.

Nous divisons nos malades schizophrènes en 2 groupes:

1) Les *déments précoces* (D.P.) comprenant les hétérophrènes (début dans le jeune âge) et les catatonies (prédominance des troubles moteurs).

2) Les *schizophrènes paranoïdes* (S.P.). Sous cette étiquette nous comprenons les délires chroniques hallucinatoires ou non, les schizophrénies paranoïdes, les démences paranoïdes, la psychose hallucinatoire chronique, la psychose interprétative chronique, le délire mystique, le roman familial, le délire de persécution, le syndrome d'automatisme mental, la paranoïa hallucinatoire, le syndrome d'influence extérieure.

Chacun des 2 groupes a été divisé en malades suisses et étrangers, sans tenir compte de l'origine avant le mariage, ce qui n'a pas d'importance vu la similitude des résultats obtenus dans les 2 catégories.

Données concernant les 300 schizophrènes

Nous voyons (tableau 1) la forte prédominance de femmes dans le groupe des schizophrènes paranoïdes, alors que les déments précoces sont indifféremment d'un sexe ou de l'autre.

Tableau 1
Répartition des 300 schizophrènes selon la nationalité et le sexe
a) Nationalité

Nationalité	Déments précoces	Schizophrènes paranoïdes
Suisses	114 cas	113 cas
Genevois	28 cas 25%	43 cas 38%
Confédérés	86 cas 75%	70 cas 62%
Romands	75 cas 70%	80 cas 71%
Etrangers	40 cas	33 cas
Français	12 cas	12 cas
Italiens	8 cas	15 cas
Divers	20 cas	6 cas

b) Répartition selon le sexe

	Déments précoces			Schizophrènes paranoïdes		
	suisses	étrangers	total	suisses	étrangers	total
Hommes	62	21	83	13	2	15
Femmes	52	19	71	100	31	131
			154			146

Age moyen au début du séjour

Déments précoces (D.P.) 30 ans.

Schizophrènes paranoïdes (S.P.) 51 ans.

Age moyen au début de l'affection, à la première hospitalisation

Pour situer le début de l'affection, nous disposons des renseignements fournis par le malade et par ses proches.

On trouve très souvent des modifications du caractère, du comportement, d'abord inexplicables, précédant les troubles psychotiques caractérisés, mais parfois s'étendant sur très peu de temps.

C'est peut-être aussi parce que les schizophrènes paranoïdes vivent plus souvent seuls que leurs troubles passent plus longtemps inaperçus de l'entourage que ceux des déments précoces.

	Age 1ère hospitalisation	Début affection	Différence
D. P. suisses 110 cas	28,9	27,16	1,74
D. P. étrangers 38 cas	28,17	26,23	1,94

Dans le groupe des D. P. suisses les différences les plus grandes obtenues sont de 23 et 24 ans entre le début de l'affection et l'hospitalisation. Dans le 60° des cas, ces deux événements ont coïncidé. Chez les étrangers, ils coïncident dans le 50° des cas.

Donc, dans le groupe des D. P., plus d'une fois sur deux l'affection débute si dramatiquement qu'elle nécessite l'hospitalisation d'emblée.

	Age 1ère hospitalisation	Début affection	Différence
S. P. suisses 103 cas	48,4	44,86	3,54
S. P. étrangers 32 cas	53,3	49,7	3,6

Sur les 103 cas, les 30° sont hospitalisés d'emblée au début de l'affection.

Le temps qui sépare généralement les deux événements est plus long que chez les D. P. et correspond au début plus insidieux des schizophrénies paranoïdes, à son caractère de moindre gravité.

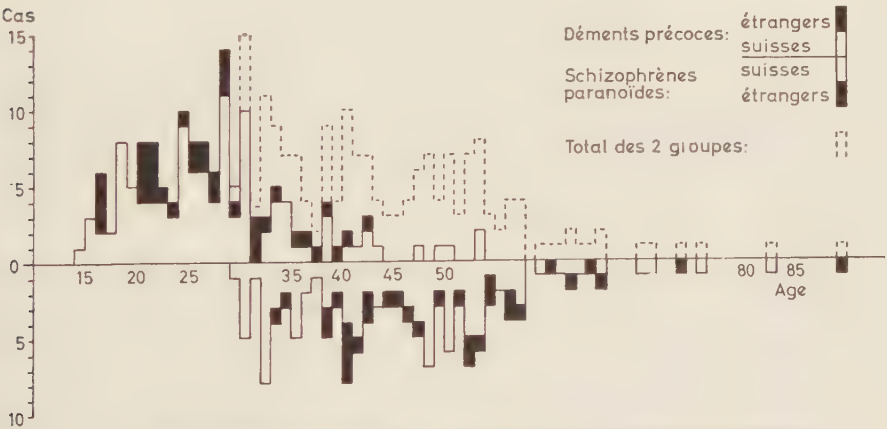


Fig. 1. Répartition des schizophrènes selon leur âge au début de l'affection.

Répartition selon l'âge au début de l'affection

En répartissant les schizophrènes selon leur âge au début de leur affection on obtient une courbe avec sommet vers 28 ans, début à 13 ans et fin à 50 ans (voir figure 1).

Pour les S.P., la courbe est aplatie, avec un début plus net vers 30 ans et une forte diminution vers 55 ans, mais le nombre des cas n'est pas suffisant pour juger de l'existence éventuelle de plusieurs maxima.

Pour les D.P. et les S.P. pris ensemble, la courbe semble régulière, sans double sommet.

Mariage et célibat

	D.P.		S.P.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Mariés	48	33	83	62
Célibataires	98	67	51	38

Le fort pourcentage de célibataires du groupe des D.P. doit être corrigé du fait de la moyenne d'âge basse (30 ans).

La proportion de 38% de célibataires chez les S.P. peut, au contraire, être tenue pour quasi définitive, d'autant plus que l'âge moyen des célibataires est de 49 ans, c'est-à-dire comparable à l'âge moyen du groupe: 51.

Fécondité des mères des schizophrènes

Cette étude doit se limiter aux mères de nos malades, les dossiers étant avariés de renseignement concernant les pères. De toute façon, les taux de fécondité maternelle sont toujours plus sûrs que ceux concernant les pères.

Age des mères des schizophrènes

La plupart des mères des malades des deux groupes sont déjà hors de leur période féconde, ce qui rend les chiffres comparables à ceux d'une population normale dont la durée de mariage est d'au moins 25 ans (donc au-delà de la période féconde qui va de 18 à 45 ans).

On voit que la correction qu'il faudrait apporter pour les mères des D.P. est négligeable et nulle pour les mères des S.P. (tableau 2).

Tableau 2

Moyenne d'âge des mères vivant au moment de l'hospitalisation des propositi

	Suisses	Etrangères	Nombre de femmes au-dessous de 45 ans
Mères des D.P.	57	57	3 (43 ans - 43 et 39)
Mères des S.P.	71	74	0

Calcul de la classe d'âge des mères des schizophrènes

Ce calcul est nécessaire car la fécondité a varié suivant les époques, comme on le verra en étudiant la population normale que nous prendrons comme critère de comparaison.

L'âge moyen des mères en vie au moment de l'hospitalisation du propositus ne nous donne qu'imparfaitement la classe d'âge moyenne du groupe entier, surtout pour le groupe S.P. dans lequel le nombre des mères décédées est beaucoup plus grand.

	Mortes	En vie	Age moyen des mères vivantes	Classe d'âge
Mères des D.P. suisses	20	57	57	1888
Mères des S.P. suisses	59	25	71	1874

Si nous tenions compte de l'âge qu'auraient les mères décédées, nous aurions un âge moyen plus élevé chez le groupe des mères des S.P., malheureusement nous ne possédons que trop peu de renseignements au sujet de ces mères décédées. Aussi vaut-il mieux calculer la classe d'âge en partant de l'âge moyen des mères à la naissance des propositi auquel on ajoute l'âge moyen de ces propositi au moment de leur hospitalisation. On déduit ces deux chiffres de «1945» (moyenne de la période 1940-1950).

	Nombre de cas	Age moyen de la mère à la naissance du propositus		Age du propositus à l'hospitalisation			Classe d'âge		
D.P.	57	25,22	+	30	=	55.	1945-55	=	1890
S.P.	28	29,4	+	50	=	79.	1945-79	=	1866

Nous avons donc deux chiffres de classe d'âge pour les mères des D.P., calculés de manières différentes: 1888 et 1890. Leur proximité ne pose pas de problème et ils nous indiquent la classe d'âge de 1885-1890.

Pour les mères des S.P., nous avons les années 1866 et 1874. Nous prendrons, comme nous l'avons dit, la date de 1866 comme la plus exacte et nous aurons une classe d'âge: 1865-1870.

Fécondité de la population normale d'après la classe d'âge

Nous avons vu que la fécondité variait suivant les époques. Il faut donc comparer la fécondité des mères de nos malades à celle des mères normales appartenant à une même classe d'âge. D'où la nécessité de diviser également les normaux par classe d'âge.

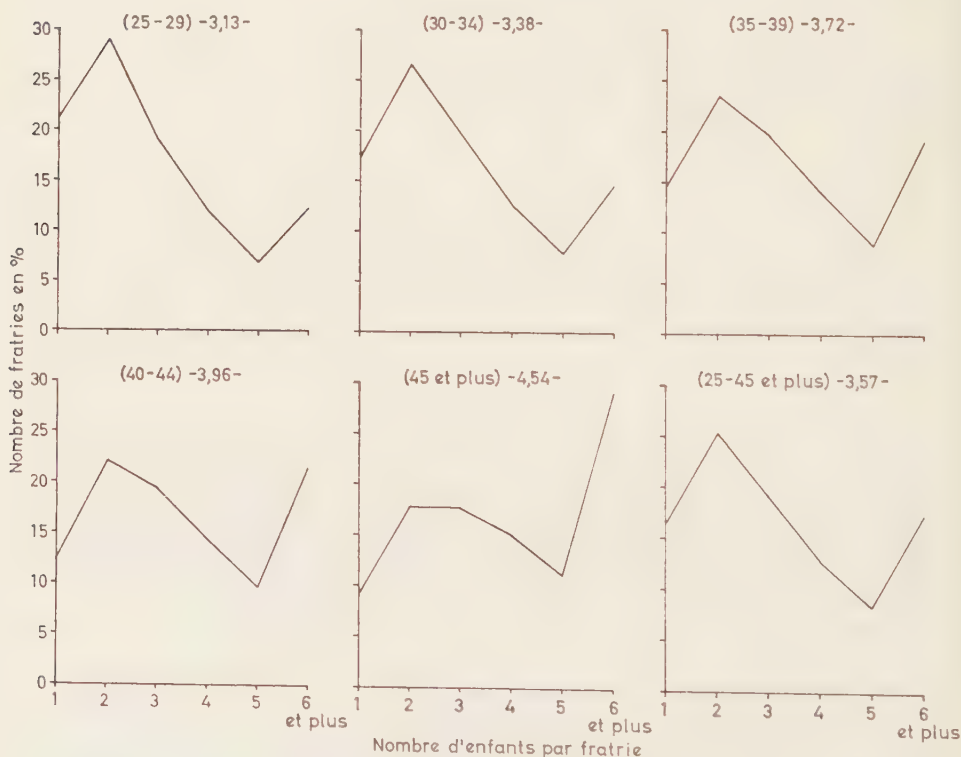


Fig.2. Répartition des divers types de fratries provenant d'une population de mères normales; courbes correspondant à des classes d'âge différentes. Entre parenthèses, la durée de mariage: (). Entre tirets, le nombre moyen d'enfants par fratrie.

Les chiffres comparatifs concernant la fécondité de la population normale nous sont donnés par l'«Annuaire statistique de la Suisse», 1955, à la page 70. Ils indiquent le nombre d'enfants nés vivants d'après la grandeur de la fratrie (0 à 6 ans et plus) et d'après la durée du mariage actuel, ce qui rend ces chiffres un peu bas.

Si nous prenons en considération que plus de 50% des femmes se mariaient avant 25 ans («Annuaire», page 82), il suffit d'ajouter ces 25 ans à la durée du mariage pour obtenir l'âge moyen du groupe (en 1950, date de la statistique) et calculer ainsi la classe d'âge de ce groupe. D'où le tableau suivant:

Durée du mariage	Classe d'âge correspondante
25-29	1896-1900
30-34	1891-1895
35-39	1886-1890
40-44	1881-1885
45 et plus	moins de 1880

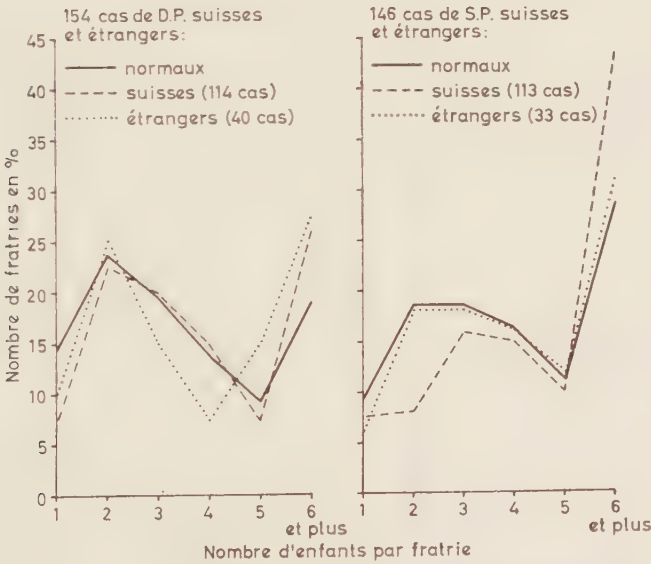


Fig. 3. Répartition des fratries des D.P. et des S.P. en fonction du nombre d'enfants par fratrie, comparée à la répartition de la population normale.

Il est plus démonstratif de comparer la répartition des différents types de fratries que le nombre moyen d'enfants par fratrie.

Nous mettrons cette répartition sous forme de courbes, par chaque classe d'âge, en prenant comme coordonnées le nombre d'enfants par fratrie (voir figure 2).

Les différences entre les diverses courbes des normaux ne sont pas dues à l'intervention de la période féconde, révolue dans chaque groupe, mais à des différences de fécondité suivant l'époque historique.

Nous pourrions comparer à ces courbes celles obtenues avec la répartition des fratries des D.P. et des S.P. (figure 3).

Etude des fratries des propositi

Choix des enfants

Tous les enfants nés vivants sont comptés. Les morts-nés sont écartés comme dans les statistiques fédérales. Les demi-frères et demi-sœurs ont été comptés comme frères et sœurs entiers s'ils provenaient d'un second mariage de la mère et écartés s'ils appartenaient à un second lit du père. Ces cas sont très rares dans les deux groupes.

Tableau 3

Répartition totale des 1459 enfants des 300 fratries des D.P. et des S.P. suisses et étrangers

	Nombre d'enfants dans la fratrie	Suisses		% des fratries	% pop. normale correspondante	Etrangers		
		Nombre de fratries	Enfants total			Nombre de fratries	enfants total	% des fratries
D.P.	1	9	9	7,9	14,6	4	4	10
	2	26	52	22,8	23,9	10	20	25
	3	23	69	20,1	19,8	6	18	15
	4	17	68	15,0	13,9	3	12	7,5
	5	9	45	7,9	8,8	6	30	15
	6 et plus	30	268	26,3	19,0	11	87	27,5
	Total	114	511	100,0	100,0	40	171	100,0
S.P.	1	8	8	7,0	9,1	2	2	6,1
	2	9	18	8,0	17,8	6	12	18,2
	3	18	54	15,9	17,8	6	18	18,2
	4	17	68	15,0	15,3	5	20	15,1
	5	12	60	10,6	11,2	4	20	12,1
	6 et plus	49	413	43,5	28,8	10	84	30,3
	Total	113	621	100,0	100,0	33	156	100,0

Nous voyons (figure 3) que les courbes de répartition des enfants dans les diverses fratries, chez les D.P. comme chez les S.P., sont très proches des courbes des populations normales, correspondant par leur classe d'âge, avec cependant une plus forte proportion de grandes fratries, surtout dans le groupe des D.P. suisses.

Pour que les chiffres de la population normale soient comparables, on en a supprimé le groupe des femmes sans enfants.

Tableau 4
Nombre moyen d'enfants par fratrie

	suisses	Schizophrènes (nombre de sujets)		Normaux	
		étrangers	total	classe 1885-1890	classe 1880 et moins
D.P.	4,48 (511)	4,27 (171)	4,41 (682)	3,72	
S.P.	5,49 (621)	4,72 (156)	5,32 (777)		4,54

Interprétation des résultats

La répartition des enfants dans les divers types de fratries, ainsi que le nombre moyen d'enfants par fratrie, sont semblables dans les deux groupes schizophrènes à l'ensemble de la population normale.

En tenant compte du fait que les chiffres de l'«Annuaire statistique suisse» sont trop bas, puisqu'ils ne comprennent que le mariage actuel (il n'était pas possible, avec notre matériel, de ne tenir compte que du mariage actuel), la différence apparaît encore plus minime.

Tableau 5
Répartition des enfants selon le sexe

		D.P.			S.P.		
		Suisses	Etrangers	Total	Suisses	Etrangers	Total
Nombre d'enfants, propositi non compris	hommes	185	71	256	237	42	279
	femmes	183	46	229	227	54	281
	non déterminés	29	14	43	44	27	71
Nombre de propositi	hommes	62	21	83	13	2	15
	femmes	52	19	71	100	31	131
Total		511	171	682	621	156	777

Répartition des enfants selon le sexe

Dans un certain nombre de cas nos dossiers n'indiquent pas le sexe.

L'exclusion des propositi qui représentent plus de femmes que d'hommes, principalement dans le groupe S.P., nous permet d'obtenir autant d'hommes que de femmes chez leurs frères et sœurs (tableau 5).

Fécondité et formes familiales des psychoses

Nous avons voulu voir si les formes nettement héréditaires, caractérisées par la présence dans la famille d'autres cas d'affection psychiatrique, allaient de pair avec une modification de la fécondité des mères des propositi.

Nous avons donc groupé les fratries d'après l'appartenance de la psychose supplémentaire à la mère, au père, etc. (tableau 6).

Tableau 6
Nombre moyen d'enfants par fratrie

Nombre moyen d'enfants par fratrie	D.P. suisses		S.P. suisses	
	Moyenne par fratrie	Nombre de fratries	Moyenne par fratrie	Nombre de fratries
avec une mère psychotique	3,14	14	4,77	9
avec un père psychotique	5,2	5	5,0	4
avec un père ou une mère psychotique	3,68	19	4,84	13
avec un cas de psychose dans la fratrie	6,05	17	7,9	22
avec un cas de psychose dans la famille (hormis père-mère-fratrie)	3,96	31	5,42	7
avec plusieurs cas dans la famille (sens large)	4,07	13	—	3
avec un ou plusieurs cas dans la famille (sens large)	4,45	53	6,25	39
sans cas connu de psychose dans la famille	4,50	61	5,09	74
avec ou sans cas de psychose dans la famille (sens large)	4,48	114	5,49	113
d'une population normale de classe d'âge correspondante	3,72	—	4,54	—

Interprétation

Sur 114 familles de D.P. suisses, on trouve dans 53 d'entre elles un autre cas de psychose et dans 39 sur 113 pour les familles des schizophrènes paranoïdes. Ces chiffres sont au-dessous de la réalité car en fait, bien des cas de psychose nous ont été cachés.

Un fait semble net, c'est le nombre élevé d'enfants dans les fratries où il y a un autre cas de psychose. Cette différence d'avec la moyenne d'enfants par fratrie sans autre cas de psychose, est significative pour le groupe des S.P., mais non pour celui des D.P. Mais il fallait s'y attendre statistiquement, car c'est dans les fratries nombreuses qu'il y a le plus de chances d'avoir des cas multiples.

Par ailleurs, on note dans les fratries des D.P., dont l'un des parents est psychotique, une nette diminution du nombre d'enfants: 3,68 contre 4,48, mais cette différence n'est étayée que par 19 fratries. On retrouve cette diminution chez les 13 fratries de schizophrènes paranoïdes avec 4,84 enfants par fratrie comme moyenne contre 5,49 pour tout le groupe.

La diminution (3,14) du nombre de ses enfants, lorsque la mère d'un D.P. est atteinte de psychose, peut s'expliquer par les années d'internement qu'elle a dû subir.

Dans le groupe S.P. la différence est moins nette (4,77 contre 5,49 pour l'ensemble des fratries).

Nous n'avons pas pu déterminer l'âge auquel la mère est devenue malade. Probablement qu'il est plus élevé pour le groupe des mères des S.P. et que les hospitalisations éventuelles ont eu lieu vers la fin de la période de fécondité, influençant peu cette dernière.

Pour les D.P. suisses, il n'y a pas de différence entre le nombre moyen d'enfants des fratries, avec ou sans psychose dans la famille (4,45 / 4,50), alors qu'on note une différence nette entre ces 2 mêmes groupes pour les schizophrènes paranoïdes: 6,25 / 5,09.

Fécondité des schizophrènes paranoïdes

Le groupe des S.P. nous offre un grand nombre de femmes ayant dépassé 45 ans. Il est intéressant d'étudier leur descendance, leur fécondité, en prenant encore une fois comme critère le nombre d'enfants nés vivants.

Sur le groupe des 113 suisses, nous retenons 93 femmes dont 33 de 44 ans et moins, et 60 de 45 ans et plus. Les dossiers éliminés contenaient trop peu de renseignements sur la descendance, principalement par imprécision anamnétique.

Dans le groupe des 60 femmes ayant dépassé 45 ans, nous examinons la répartition des enfants (tableau 7).

Tableau 7
Descendance des S.P. suisses, de plus de 45 ans

Nombre d'enfants par fratrie	Nombre de fratries	Nombre d'enfants au total
0	32	0
1	17	17
2	3	6
3	6	18
4	2	8
5 et plus	0	0
Total	60	49

Si nous écartons les 32 femmes sans enfants, le nombre moyen d'enfants par fratrie s'élève à 1,75 (49 enfants pour 28 femmes). Pour une population de femmes normales, mariées depuis 25 ans et plus, ayant des enfants, le nombre moyen de ceux-ci est de 3,57. La fécondité des femmes S.P. ayant des enfants est donc diminuée de moitié. De plus, il y a augmentation du nombre de femmes mariées sans enfants: sur les 32 femmes sans enfants de notre échantillonnage, il y en a 15 de mariées.

Tableau 8
Descendance des S.P. suisses, de plus de 45 ans, mariées

Nombre d'enfants par fratries	Nombre de fratries	Nombre d'enfants au total	° des divers types de fratries	° des divers types de fratries venant de mères mariées (normales) depuis 25 à 45 ans et plus
0	15	0	34,9	12
1	17	17	39,6	15
2	3	6	7	22
3	6	18	13,8	17
4	2	8	4,7	11,6
5	0	0	0	7,4
6 et plus	0	0	0	15
Total	43	49	100	100

Dans la descendance de ces 43 malades il n'y a pas de fratrie de plus de 4 enfants (voir fig. 4).



Fig. 4. Descendance de 43 S.P. suisses de 45 ans et plus.

L'examen classe par classe (de durée de mariage) de la population normale montre que le pourcentage de femmes mariées, sans enfants, varie régulièrement mais dans des limites assez étroites.

Durée de mariage	Pourcentage de femmes sans enfants
25-29	15,5
30-34	12,7
35-39	10,5
40-44	9,7
45 et plus	7,7

Le taux de 34,9% du groupe des mères S.P., sans enfants et mariées, est donc nettement augmenté.

Si maintenant on tient compte également de ces femmes sans enfants pour calculer le nombre moyen d'enfants des mères S.P., mariées et ayant dépassé 45 ans, on aura le chiffre de 1,14.

	Moyenne d'enfants	Nombre d'enfants
Femmes mariées, population normale	3,13	—
S.P. suisses de plus de 45 ans, mariées	1,14	49

Interprétation des résultats

Sur 60 cas de S.P. de plus de 45 ans, nous constatons une proportion de 28⁰/₀ de célibataires, une diminution de moitié du nombre d'enfants par femme mariée ayant des enfants et une augmentation de trois fois environ du pourcentage des femmes mariées mais sans enfants.

Ainsi la diminution de la fécondité dans notre groupe S.P. est beaucoup plus nette que l'a trouvée *Kallmann* par exemple et elle n'est pas imputable à l'accroissement du nombre des célibataires. Ce n'est pas non plus la durée de leur hospitalisation qui peut expliquer cette baisse de la fécondité puisque ces femmes ont 45 ans lors de leur hospitalisation et que le temps de latence entre le début de l'affection et l'internement est de 3,54 ans.

Conclusions

I

L'étude de la fécondité se heurte à plusieurs difficultés:

1° Les statistiques officielles concernant la population normale ne mentionnent que les enfants issus du mariage actuel et non le nombre d'enfants qu'une femme engendre durant toute sa période de fécondité.

2° Les dossiers cliniques nous offrent trop peu de renseignements familiaux tels que le nombre et la durée exacte des mariages, les fausses-couches, les avortements provoqués, l'âge des enfants morts jeunes, etc.

3° Le contrôle de la véracité des anamnèses héréditaires devrait être fait systématiquement, mais ce travail supplémentaire demande de nouveaux postes (internes et secrétaires, assistantes sociales) et suppose un travail d'équipe de longue haleine.

4° L'établissement du diagnostic de schizophrénie représente une difficulté classique. Les 300 malades ont été classés avec prudence dans le groupe des déments précoces ou dans celui des schizophrènes paranoïdes. Presque tous les cas ont été vus par le Professeur *Morel* entre 1940 et 1950 et il régnait une unité de doctrine dans la clinique.

II

L'étude de la fécondité de 300 mères de schizophrènes n'a montré pour tout le groupe aucune différence avec la fécondité de la population normale. Mais les mères ayant plusieurs enfants psychotiques ont une descendance plus grande, ce qui l'explique. Lorsque la mère elle-même est atteinte de psychose, la descendance est moindre dans le groupe des D.P., ce qui peut s'expliquer par les années d'hospitalisation que la mère doit subir, mais elle ne varie pas dans le groupe S.P.

Pour les D.P. suisses il n'y a pas de différence entre le nombre moyen d'enfants par fratrie, avec ou sans psychose dans la famille, alors qu'on note une différence entre ces deux mêmes groupes pour les schizophrènes paranoïdes.

III

La fécondité d'un groupe de 60 femmes atteintes de schizophrénie paranoïde a été trouvée fortement réduite, ce qui ne correspond pas aux notions généralement admises, par *Kallmann* en particulier.

Résumé

La fécondité des schizophrènes ainsi que celle des malades mentaux en général est diminuée.

On possède peu de renseignements sur la fécondité des collatéraux et des parents des schizophrènes. Nous avons donc examiné un groupe de 300 schizophrènes hospitalisés entre 1940 et 1950 à la clinique psychiatrique de Bel-Air et pour lesquels nous avons des renseignements concernant leur fratrie, le but étant de déterminer la fécondité des parents. En fait, seule la fécondité des mères a été étudiée, les renseignements à propos des pères étant insuffisants.

Les critères employés furent dictés par la nature des statistiques existant sur la population suisse, qui ne tiennent compte que des enfants nés vivants; nous n'avons pu tenir compte de la mortalité infantile et de l'espérance vie.

Les 300 cas de schizophrénie furent subdivisés en 2 groupes: déments précoces (D.P.) et schizophrènes paranoïdes (S.P.), chacun subdivisé à son tour en malades suisses et étrangers. Au total: 154 D.P. et 146 S.P.

La répartition selon le sexe montre une forte prédominance de femmes dans le groupe des S.P.: 131 femmes contre 15 hommes. Pour le groupe des D.P.: 71 femmes et 83 hommes.

L'âge moyen du début de l'affection est de 27,1 ans pour les D.P. et de 44,8 ans pour les S.P. Celui de la première hospitalisation est de 28,9 ans

pour les D.P. et de 48,4 ans pour les S.P. Le temps qui s'écoule entre ces deux dates est donc deux fois plus long chez les S.P. et cela correspond à un début dramatique nécessitant l'hospitalisation d'emblée dans la moitié des cas de D.P.

Le pourcentage des célibataires est de 67 pour le groupe D.P. et de 38 pour le groupe des S.P.

La fécondité de la population ayant varié historiquement, nous en avons tenu compte dans l'établissement de nos critères.

La distribution des 1459 enfants de nos 300 fratries de schizophrènes est à peu près superposable à celle d'une population normale, avec des taux un peu plus élevés cependant. Le nombre moyen par fratrie des D.P. est de 4,48 contre 3,72 (classe de 1885-1890 de la population suisse) et celui des S.P. est de 5,49 contre 4,54 (classe 1880 et moins). Ceci est en partie dû au fait que les statistiques suisses ne tiennent compte que des descendants du mariage actuel.

Sur 227 familles de schizophrènes suisses, 92 (40%) contiennent, en plus du propositus, un ou plusieurs autres cas de psychose. Il s'agit là d'un chiffre minimum. Les fratries contenant plus d'un cas de psychose sont plus grandes, ce qui est prévisible, les chances de psychose s'établissant en fonction de la grandeur de la fratrie. Lorsque la mère est psychotique, sa descendance est diminuée dans le groupe des D.P., et non dans celui des S.P.

Nous avons examiné également un groupe de 60 femmes S.P. de plus de 45 ans. Sur ce nombre, 17, soit le 28%, sont célibataires. En ne considérant que les femmes ayant des enfants, on constate que leur fécondité est inférieure de moitié à la fécondité normale. Le 34,9% des femmes mariées sont sans enfants contre 7-15% dans la population: la fécondité des femmes S.P. mariées de plus de 45 ans, avec ou sans enfants, est en moyenne de 1,14 enfants par fratrie, soit fortement plus basse que celle de la population (3,13 enfants par fratrie). Ces résultats sont en opposition avec la notion admise que le groupe des schizophrènes paranoïdes a une fécondité quasi normale se situant entre 90 et 95% avant le début de l'affection (*Kallmann*).

Zusammenfassung

Die Fruchtbarkeit der Schizophrenen und der Geisteskranken im allgemeinen ist herabgesetzt.

Da bisher nur wenige Berichte über die Fruchtbarkeit der Eltern und Seitenverwandten von Schizophrenen vorliegen, untersuchten wir die Fruchtbarkeit der Eltern von 300 Schizophrenen, die zwischen 1940 und 1950 in der Psychiatrischen Klinik von Bel-Air behandelt wurden und bei

denen wir Aufzeichnungen über ihre Geschwisterschaften besitzen. Da die Angaben über die Väter unvollständig waren, wurden nur die Mütter berücksichtigt.

Die angewandten Kriterien waren durch die Bevölkerungsstatistik der Schweiz vorgezeichnet, die nur die lebendgeborenen Kinder zählt; wir berücksichtigten nicht die Sterblichkeit im Kindesalter und die Lebenserwartung.

Die 300 Schizophrenen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Dementia Praecox (D.P.) und paranoide Schizophrenie (S.P.). Jede dieser Gruppen wurde in Schweizer und Ausländer unterteilt. Insgesamt: 154 D.P., 146 S.P.

Die Frauen überwogen bei den S.P. (131:15). Bei den D.P. ergab sich ein Verhältnis 77 : 8355. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 27,1 Jahre für die D.P. und 44,8 Jahre für die S.P., das mittlere Alter der ersten Krankenhausaufnahme 28,9 Jahre für die D.P. und 48,4 Jahre für die S.P. Demnach verging bei den S.P. durchschnittlich doppelt so viel Zeit zwischen Ersterkrankung und Krankenhausaufnahme, was einem plötzlichen und dramatischen, sofortige Hospitalisierung erforderlich machenden Krankheitsbeginn bei der Hälfte der D.P.-Patienten entspricht.

67% der D.P.- und 38% der S.P.-Fälle waren unverheiratet.

Bei der Aufstellung unserer Kriterien war zu berücksichtigen, dass sich die allgemeine Fruchtbarkeit in der Zeit geändert hat.

Die Verteilung der 1459 Kinder aus unseren 300 Geschwisterschaften ist ähnlich wie bei der Normalbevölkerung; die Durchschnittswerte liegen jedoch etwas höher. Die mittlere Zahl der Geschwister (einschliesslich der Probanden) beträgt bei den D.P. 4,48 gegenüber 3,72 (Schweizer Bevölkerung 1885–1890), und bei den S.P. 5,49 gegenüber einem Bevölkerungsdurchschnitt (1880 und älter) von 4,54. Das ist jedoch teilweise darauf zurückzuführen, dass die Schweizer Statistik nur die Kinder der gegenwärtigen Ehe zählt.

Unter 227 Familien von Schweizer Schizophrenen enthielten 92 (40%) außer dem Probanden mindestens einen weiteren Fall von Psychose. Das ist jedoch ein Minimalwert. Wie zu erwarten, sind die Geschwisterschaften, die mehr als einen Kranken enthalten, durchschnittlich größer als die übrigen. Wenn die Mutter psychotisch ist, ist die Zahl der Kinder zwar bei den D.P., nicht aber bei den S.P. vermindert.

Wir untersuchten auf die gleiche Weise 60 Frauen über 45 aus der Gruppe der S.P.; 17 (28%) waren ledig. Unter den Frauen mit Kindern war die Fruchtbarkeit gegenüber normalen Frauen um die Hälfte vermindert: 34,9% der verheirateten Frauen waren kinderlos (Normalbevölkerung: 7–15%); die mittlere Kinderzahl der verheirateten Frauen über 45, unab-

hängig davon, ob sie überhaupt Kinder hatten oder nicht, betrug 1,14 (Bevölkerung: 3,13). Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu der Auffassung von *Kallmann*, wonach die Schizophrenen der paranoiden Gruppe eine Fruchtbarkeit von 90-95% des Normalen vor Manifestwerden der Erkrankung aufweisen sollen.

Summary

In order to analyze the fertility of the mothers of schizophrenic patients the author collected a series of 369 cases of schizophrenia who had been admitted to the Bel-Air Clinic in Geneva during a ten-year period. The diagnostic criteria used in the selection of the schizophrenics are described. 300 case reports yielded sufficient information concerning the mothers and sibs of the patients and were included in the study. The material was divided into two groups according to the clinical symptoms of the patients: the dementia praecox group (D.P.), comprising the hebephrenics and catatonics, and the paranoid schizophrenia group (S.P.). Furthermore, patients of foreign origin were analyzed separately.

In the D.P. group the mean age of onset of the psychosis was found to be 27.1 years and the mean age of first admission 28.9 years. The corresponding figures in the S.P. group were 44.8 and 48.4 years.

The fertility of the mothers of the schizophrenics was compared with that of the general population, paying due respect to the known variations of fertility with age and time. Practically all mothers had passed the age of 45 years. The distribution of sibships according to size and the mean number of children per sibship did not differ significantly from the general population although some minor deviations were observed. Only live-births were considered.

One or more additional cases of psychoses were known in 53 of 114 D.P. families and in 39 of 113 S.P. families. The mean number of sibs of the S.P. patients was higher when other cases of psychoses were found in the family.

Finally, the fertility of 60 female S.P. patients having passed the reproductive period was investigated. 17 of the patients were unmarried, and 15 of the patients had no children. The married S.P. patients had an average of 1.14 children compared with a normal value of 3.13. This observation differs from some previous studies of this kind.

BIBLIOGRAPHIE

- Böök, J. A.*: Investigation génétique et neuropsychiatrique d'une population du nord de la Suède. *Acta genet.* 4: 1-100 (1953).
Dahlberg, G.: Sélection dans les populations humaines. *Zool. Bidr. Uppsala* 25: 21-32 (1917).

- Essen-Möller, E.; Larsson, H.; Uddenberg, C.-E. and White, G.: Individual traits and morbidity in a Swedish rural population. *Acta psychiat. scand. Suppl. 100*: 1-160 (1956).
- Essen-Möller, E.: The calculation of morbid risk in parents of index cases, as applied to a family sample of schizophrenics. *Acta genet. 5*: 334-342 (1955).
- Essen-Möller, E.: Untersuchungen über die Fruchtbarkeit gewisser Gruppen von Geisteskranken. *Acta psychiat. scand., suppl. 8* (1935).
- Gates, R. R.: Human genetics; Vol. 2: p.p. 1101-1111 (Mac Millan and Comp., New York, 1946).
- Hofsten, N.: The genetic effect of negative selection in man. *Hereditas 37*: 157-265 (1951).
- Kallmann, F. J.: Erbprognose und Fruchtbarkeit bei den verschiedenen Formen der Schizophrenie. Cité par B. Schulz, *Allg. Z. Psychiat., 104*: 119-124 (1936).
- Kallmann, F. J.: Genetics in relation to mental disorders. *J. ment. Sci. 94*: 250-257 (1948).
- Kallmann, F. J.: The genetic theory of Schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families. *Amer. J. Psychiat. 103*: 309-322 (1946/47).
- Kallmann, F. J.: The genetics of schizophrenia (Augustin, New York 1938).
- Koller, S.: Über den Erbgang der Schizophrenie. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 164*: 199-228 (1938 39).
- Luxenburger, H.: Die Schizophrenie und ihr Erbkreis. *Hb. d. Erbbiologie d. Menschen*, Vol. 5, pp. 769-872 (Julius Springer, Berlin, 1939).
- Jungberg, L.: Hysteria. A clinical, prognostic and genetic study. *Acta psychiat. scand. Suppl. 112*: 32, 98 (1957).
- Nissen, A. J.: Om de Schizophrenes Fruktbar Hetsforhold. *Nord. med. T. 4*: 929-934; 5: 374-375 (1932).
- Ostmann: Untersuchungen über die Tuberkulose als Todesursache in der Heilanstalt Schleswig. *Allg. Z. Psychiat. Psych. gerichtl. Med. 85*: 459-473 (1927).
- Penrose, L. S.: Research methods in human genetics. *Cong. int. Psychiatrie*; vol. 6, pp. 41-54 (Actualités scientifiques et industrielles, Paris 1950).
- Schulz, B.: Über die Möglichkeit des Auftretens von Kinderreihen mit Schizophrenen unter der Nachkommenschaft Schizophrener. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 162*: 327-342 (1938).

From the Institute for Medical Genetics, Uppsala, and Department of Pædiatrics,
University Hospital, Uppsala, Sweden

HAPTOGLOBIN TYPES IN THE SWEDISH LAPPS¹

By L. BECKMAN and T. MELLBIN

I. Introduction

Smithies and Walker (1955) have shown that the haptoglobin types discovered by *Smithies* (1955, a and b) are genetically controlled. *Allison, Blumberg and ap Rees* (1958) emphasized the importance of the haptoglobin types as genetical markers in anthropological investigations. Population studies have shown a lower incidence of the Hp 1-gene in

Table 1
Haptoglobin types in Scandinavia and Finland

Population	Number tested	Haptoglobin types								Authors
		No haptoglobin		1-1		2-1		2-2		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Norwegians	1000	0	0.0	132	13.2	462	46.2	406	40.6	<i>Fleischer and Lundervall, 1957</i>
Danes	2050	4	0.2	328	16.0	967	47.2	751	36.6	<i>Galatius-Jensen, 1958</i>
Finns	891	2	0.2	129	14.5	385	43.3	374	42.0	<i>Mäkelä, 1959</i>
Swedes	1003	3	0.3	153	15.2	445	44.4	402	40.1	<i>Tarukoski, 1959</i>

¹ Supported by a grant from the Nilsson-Ehle Found. Royal Physiographical Society, Lund, and from the County Council of Norrbotten.

Europeans than in Africans. In Europe the incidence of the Hp 1-1 phenotype varies from 10-20 per cent, whereas in Africa it approaches 50 per cent. The incidence figures for the haptoglobin types in Scandinavia and Finland are shown in table 1.

The frequencies are strikingly similar in Scandinavia and Finland.

2. Present investigation

The present series consists of 329 true Swedish nomad Lapps. The sera were collected from the children attending the nomad schools of the county of Norrbotten. The age of the children varied between seven and fourteen years. The results are shown in table 2, where the children are classified according to school, a good arrangement from the regional point of view.

The schools are listed in north-to-south order.

Table 2
Haptoglobin types of the Swedish Lapps

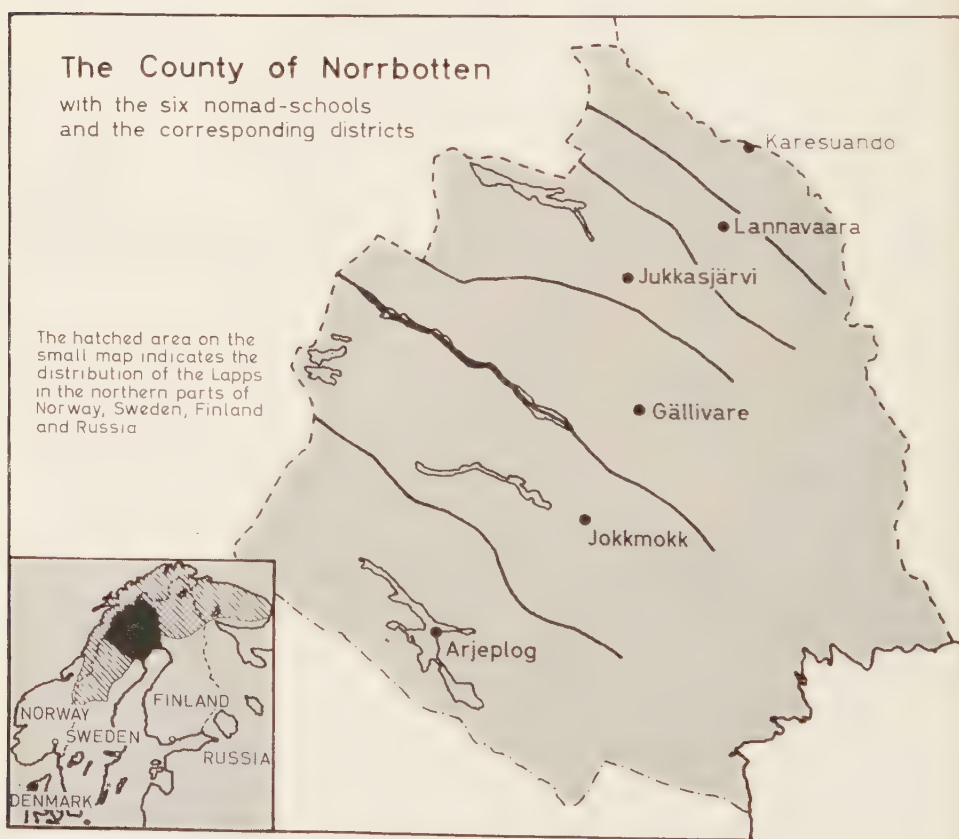
Nomad school	Number tested	Haptoglobin types							
		No hapto-globin		1-1		2-1		2-2	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Karesuando } Lannavaara }	112	3	2.7	6	5.4	49	43.8	54	48.2
Jukkasjärvi	68	2	2.9	6	8.8	28	41.2	32	47.1
Gällivare	47	1	2.1	5	10.6	20	42.6	21	44.7
Jokkmokk	67	0	0.0	9	13.4	32	47.8	26	38.8
Arjeplog	35	1	2.9	5	14.3	13	37.1	16	45.7
Total	329	7	2.13	31	9.42	142	43.16	149	45.29

Smithies' original method was used, and the gels were stained with benzidine. It was noted that many individuals, and especially the Hp 2-2 types, gave weak reactions compared with children of "Swedish" type. Haptoglobin was absent in 7 cases.

The χ^2 -test shows good accordance between the expected and the observed frequencies for the different haptoglobin groups ($\chi^2 = 0.104$, 1 d.f., $0.8 > P > 0.7$). The incidence of the Hp-1 gene is relatively low among the Swedish Lapps. There are significant differences between the Lapp series and all the other series reported from Scandinavia and Finland. The

frequency of the Hp 1-1 phenotype in the northernmost sample (Lannavaara – Karesuando) is the lowest so far recorded in any population, and corresponds to a Hp-1 gene frequency of only 0.28. The frequency of the Hp 1-1 phenotype shows a continuous increase towards the south. These variations are not significant. Similar trends have however been observed for some blood-group markers (cf. *Beckman, Broman, Jonsson, and Mellbin, 1959*). The trend for the frequencies of the haptoglobin types would thus indicate that the southernmost groups in this material are to a higher degree mixed with Swedes.

The low frequency of the Hp-1 gene among the Swedish Lapps might be interpreted in the following way. Since it is known that a low frequency of the Hp-1 gene is an anthropological feature that is typical of Caucasians and distinguishes them from other populations so far investigated, it might be expected that the Lapps, probably being an old European group, should show a very low Hp-1 frequency.



Summary

The haptoglobin types of 329 Swedish nomad Lapp children have been investigated. The frequency of the Hp 1-gene is significantly lower in the Lapps than in other Scandinavian populations. The frequency of so-called ahaptoglobinaemia amounts to about 2 per cent.

Zusammenfassung

Die Haptoglobin-Typen von 329 Kindern nomadisierender schwedischer Lappen wurden untersucht. Das Hp1-Gen ist signifikant seltener bei den Lappen als bei anderen skandinavischen Bevölkerungen. In 2% der untersuchten Personen fand sich eine Ahaptoglobinämie.

Résumé

On a examiné les différents types de haptoglobine chez 329 enfants Lapons nomades en Suède. La fréquence du gène Hp-1 est significativement plus basse que chez les autres populations scandinaves. La fréquence de la «haptoglobinémie» est d'environ 2%.

LITERATURE

- Allison, A.C.; Blumberg, B.S. and ap Rees:* Haptoglobin Types in British, Spanish Basque and Nigerian African Populations. *Nature* 181: 824-825 (1958).
- Beckman, L.; Broman, B.; Jonsson, B. and Mellbin, T.:* Further Data on the Blood Groups of the Swedish Lapps. *Acta genet.* 9: 1-8 (1959).
- Fleischer, E.A. and Lundervall, J.:* Inheritance of Serum Groups. *Proc. 6th Congr. europ. Soc. Haematology*, Copenhagen, vol. 2, p. 906-908 (S. Karger, Basel/New York 1957).
- Galatius-Jensen, F.:* On the Genetics of the Haptoglobins. *Acta genet.* 8: 232-247 (1958).
- Mäkelä, O.; Eriksson, A.W. and Lehtovaara, R.:* On the Inheritance of the Haptoglobin Serum Groups. *Acta genet.* 9: 149-166 (1959).
- Smithies, O.:* Grouped Variations in the Occurrence of New Protein Components in Normal Human Serum. *Nature* 175: 307 (1955a).
- Smithies, O.:* Zone Electrophoresis in Starch Gels: Group Variations in the Serum Proteins of Normal Human Adults. *Biochem. J.* 61: 629-641 (1955b).
- Smithies, O. and Walker, N.F.:* Genetic Control of some Serum Proteins in Normal Humans. *Nature* 176: 1265-1266 (1955).
- Tarukoski, P.H.:* Haptoglobineras frekvens i en mellansvensk befolkning. *Nord. med.* 62: 1425-1426 (1959).

From the Department of Dermatology, University of Belgrade
(Head: Prof. S. Ilić M. D.)

HYDROA VACCINIFORME IN ONE OF TWO IDENTICAL TWINS

By **DANILO V. STEVANOVIĆ**

Hydroa vacciniforme (h.v.) characterized by bullous lesions with subsequent crusting and scarring mainly of the face and dorsal parts of hands, and rarer uncovered parts of legs, is regarded as the clinical manifestation of congenital porphyria (1). Skin lesions usually appear under the influence of rays of the sun during the first spring or summer days; trauma can also sometimes produce the same effect.

Erythrodontia, mainly of the first dentition, hypertrichosis, hypersplenism and haemolytic anaemia are the additional features found in more severe cases. Mutilation of the acral parts has been recorded only exceptionally (2).

The amount of total porphyrins in the urine is greater than found in physiologic conditions. The finding of uroporphyrin I is characteristic for congenital porphyria. The colour of such urine varies from pink to dark; the latter is usually compared to Burgundy wine.

This type of porphyria is also known as erythropoietic because of the disturbance in erythropoiesis in contradistinction to the hepatic type in which there is usually an impairment of the liver function.

The condition is mainly inherited as a recessive trait, but the dominant mode has also been recorded. Usually isolated cases are reported. Occasionally 2, or rarely 3 cases are encountered in the same family, mainly in one generation; only exceptionally the condition could be traced through 2 or more generations (3). Hydroa vacciniforme in connection to twins has to our knowledge not yet been reported.

Report of a twin pair

The twin sisters P.M. and P.Z. now aged 8, were born at time from a healthy mother; the pregnancy was uneventful. No similar skin affection exists in any other member of the wider family; there are no other siblings in the family.

Blisters on the face and dorsal parts of the hands in P.M., appeared for the first time during one of her first exposures to the sun when the child was one year of age. Ever since, whenever in the sun, new crops of vesicles would appear on the face and hands, and sometimes also on the lower parts of the legs. These would leave crusts, after which scars were sometimes observed. Photophobia has been also present from the early infancy; it is gradually loosing in intensity, less, however, than the skin lesions. During the winter there was never outbreak of new vesicles. The parents have noticed that the urine in both children is sometimes darker, not, however, paying any attention to it.

When examined in June 1959, thick crusts were present on both cheeks with the addition of fresh vesicles on the forehead. Scarring, which was particularly well seen on dorsal parts of hands, was also present (Fig.1).

Clinical examination revealed an enlarged spleen, palpable slightly below



Figure 1

Hydroa vacciniforme in one of the identical twins. Note the lesions on the face, scars on dorsal parts of hands.

the left costal margin. Other clinical examinations (including the eye) did not reveal anything abnormal.

Laboratory findings: red blood count 3,900,000 per ccm., Hb. 68^o/_o; white cells 8,200 per ccm. (neutrophils 52^o/_o, monocytes 6^o/_o, lymphocytes 40^o/_o, and eosinophils 2^o/_o). The routine chemical analyses of the blood were within the limits of normal.

The total porphyrins in the urine were increased amounting to 25 micrograms per 100 ccm. Uroporphyrine 1 was positive.

The increased excretion of porphyrins was also found in her twin sister (23 micrograms per 100 ccm.), who otherwise did not exhibit any other clinical abnormality.

The mental and physical development of both children corresponded to their chronological age. There was a striking physical resemblance. The colour of hair in both sisters was fair and flat, and the iris blue. The eyes were elongated and oval. Their blood group was "A".

Discussion

The concordance of the colour of hair, complexion, shape of eyes and mouth, as well as some other minor signs which support the assumption of uniovularity, were present also in our twins.

Since the disease is inherited (as a recessive), the same pathological manifestations are expected to occur in both twins, this, however, not being the case in the twins here reported.

The possibility of a later development of skin manifestations in the unaffected child can be discarded on rather firm grounds: in all cases of verified h.v. namely, in which the exact date of the appearance of first symptoms was known, it fell within the first 5 years of life (4).

The affection of only one twin in our case could also only with difficulty be explained by the influence of the "peristase", i.e. by the influence exerted by the outer milieu on the exteriorisation of an inherited anomaly. It is accepted that h.v. lesions are produced under the influence of sunlight, this disease even being given as an example of the influence of peristase; the insufficient action of sunlight as the explanation for the absence of skin symptoms in the healthy twin sister is however not easily tenable since both children, living under the same outer conditions, were equally exposed to rays of the sun.

The presence of a modifying gene or polygenic modifiers is hardly possible here, since it should be also expected in the other patient.

Since the urinary findings in both twins were abnormal, the disease

genes could be regarded as completely and equally penetrant with respect to the laboratory findings, and unequally penetrant in respect to the clinical expression.

There are families with porphyrias in which some persons show only increased porphyrins in urine, while other have also skin changes (5). On the other hand, some children of parents who had also clinical manifestations, had only increased amounts of porphyrins in the stool (6).

These facts seem to us to offer a possible explanation for the clinical affection of only one twin. The apparently healthy child can be regarded, therefore, as having an "arrested" or "latent" congenital porphyria in a very mild form with no manifestations on the skin.

Summary

Uniovular twins, one of which exhibited hydroa vacciniforme associated to increased urinary porphyrins, while in the other only increased urinary porphyrins were found, with no skin lesions, are reported. The apparently healthy child is regarded as having an "arrested" or "latent" congenital porphyria.

Zusammenfassung

Es werden eineiige Zwillinge beschrieben, von denen der eine Paarling eine Hydroa vacciniformis mit Vermehrung der Porphyrinausscheidung im Urin aufwies, während sich bei dem anderen nur die Porphyrinurie zeigte, die Symptome von seiten der Haut jedoch fehlten. Das scheinbar gesunde Kind hat offenbar eine latente angeborene Porphyrinurie.

Résumé

Il s'agit de deux jumelles univitellines dont une est atteinte d'hydroa vacciniforme associée à une augmentation des porphyrines urinaires, tandis que l'autre ne présente que l'hyperporphyrinurie mais pas de lésions cutanées.

Cette dernière est considérée comme un cas de porphyrie congénital «arrêté» ou latent.

REFERENCES

1. Degos, R.: *Dermatologie*; p. 393 (Flammarion, Paris 1954).
2. Gay Prieto, J.; Azua Dochao, L. y Lopez Martinez, B.: Contribution al estudio de la porfiria mutilante congenita, *Actas dermo-sifiliogr.* 39: 661 (1948).
3. Touraine, A.: L'hérédité en médecine; pp. 240 et 475 (Masson, Paris 1955).

4. Schmid, R.; Schwartz, S. and Sundberg, D.: Erythropoietic (congenital) porphyria: a rare abnormality of the normoblasts. *Blood* 10: 416 (1955).
5. Michelson, H.: Hydroa aestivale and porphyrin dermatoses. *Arch. Derm., Chicago* 71: 628 (1955).
6. Barnes, H.: Porphyria in South Africa: the faecal excretion of porphyrin. *Sth. afr. med. J.* 680 (July 5th, 1958).

Author's address: Dr. Dr. D. Stevanović, 46 a, Nemanjina St., Beograd (Jugoslavia).

Vogel, F.: *Acta genet.* 9: 314—319 (1959)

Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie Berlin-Dahlem
(Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. H. Nachtsheim)

EINE TAFEL FÜR DEN VERGLEICH ZWEIER KLEINER HÄUFIGKEITSZIFFERN BEI SELTENEN EREIGNISSEN

Von FRIEDRICH VOGEL

1. Das Problem

In der Mutationsforschung und insbesondere bei der Analyse spontaner Mutationen, aber auch bei Versuchen mit schwach wirkenden chemischen Mutagenen muß man oft die Frage prüfen: Ist die Zahl der Neumutanten in zwei verschiedenen Versuchen mit der Annahme verträglich, daß die Mutationswahrscheinlichkeit in beiden Versuchen gleich hoch ist? Die Prüfung dieser Frage ist mit durchaus befriedigender Genauigkeit möglich, wenn die Zahl der Neumutanten in beiden Versuchen nicht allzu klein ist, das heißt, wenn etwa die Zahl 5 in keinem der beiden Versuche unterschritten wird. Man kann dann das χ^2 -Verfahren im Vierfelderschema anwenden oder auch σD nach der in den statistischen Standardlehrbüchern dargestellten Formel für den Vergleich zweier Häufigkeitsziffern zur Prüfung verwenden.

Bei kleinen Zahlen, häufigen Ereignissen und kleiner Stichprobengröße ist das exakte Verfahren von *Fisher* die Methode der Wahl. Es ist in den *Biometrika Tables* für die kleinen Zahlen, in deren Bereich es einen Vorteil vor χ^2 bietet, vertafelt.

Eine Tafel für den Vergleich zweier Poisson-Variabler findet sich ebenfalls in den *Biometrika Tables*; jedoch ist sie auf den Fall beschränkt, in dem beide untersuchten Stichproben gleich groß sind; eine Voraussetzung, die offenbar in der Mutationsforschung meist nicht zutrifft. Eine allgemeiner brauchbare Tafel für den Vergleich zweier kleiner Häufigkeitsziffern bei sehr seltenen Ereignissen scheint es jedoch nicht zu geben; die in der Mutationsforschung viel angewandte Methode von *Stevens* (1942) gestattet es, für einzelne Mutationsraten die Fehlergrenzen festzulegen und darüber hinaus auf diesem Wege auch einen Vergleich mit a-priori-Hypothesen durchzuführen. Den Vergleich zweier empirischer Häufigkeitsziffern macht auch sie nicht möglich.

2. Das statistische Modell

K. Patau (1947) gab einen nichtparametrischen Test an, der es gestattet, dieses Problem exakt zu behandeln, und dessen Prinzip schon *Bartlett* (1937) kurz erwähnt hatte. Diesen Test legen wir hier einer Tafel zugrunde, die in vielen Fällen gestattet, die Prüfung auf Signifikanz einer Differenz mit einem Blick durchzuführen. Dem Test liegt die folgende sehr einfache Überlegung zugrunde:

In einer Stichprobe von der Größe n_1 trat ein sehr seltenes Ereignis in i_1 Fällen auf, in einer Stichprobe n_2 in i_2 Fällen. $n_2/n_1 = c$. Setzen wir voraus, daß es für jedes der $i_1 + i_2$ Ereignisse Sache des Zufalles ist, ob sie in die 1. oder die 2. Stichprobe geraten, dann gilt für ihre Verteilung auf beide Stichproben die Binomialverteilung. Die Wahrscheinlichkeit p für das Vorkommen des Ereignisses in Stichprobe n_1 ist: $\frac{1}{1+c}$. Die Wahrschein-

lichkeit q für das Vorkommen des Ereignisses in Stichprobe n_2 ist: $\frac{c}{1+c}$.

(Im Sonderfall $n_1 = n_2$; $c = 1$, werden beide Werte: $\frac{1}{2}$.) Das ergibt die folgende Verteilung für die Ereignishäufigkeiten i_1, i_2 in beiden Stichproben:

$$(1) \quad \left(\frac{1}{1+c} + \frac{c}{1+c} \right)^{i_1+i_2}.$$

Nach Ausmultiplikation und bequemer Umformung ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit P , daß in zwei Stichproben n_1 und n_2 die seltenen Er-

eignisse in Häufigkeiten i_1 und i_2 oder in noch verschiedenerer Häufigkeit auftreten:

$$(2) \quad P = \left(\frac{1}{1+c} \right)^{i_1+i_2} \sum \binom{i_1+i_2}{a} c^a c^{i_1+i_2-a}.$$

Dabei ist über alle a zu summieren, die $\leq i_2$ sind, wenn $\frac{i_2}{n_2} < \frac{i_1}{n_1}$,
oder die $\geq i_2$ sind, wenn $\frac{i_2}{n_2} > \frac{i_1}{n_1}$.

Bei dieser Art der Rechnung ergibt sich ein einseitiges P . So wurden auch die P -Werte der Tafel errechnet. *Pätou* berechnet von vornherein ein doppelseitiges P , was uns – abgesehen von dem Fall $c=1$ – als weniger zweckmäßig erscheint.

3. Erklärung der Tafel

Für einige Werte i_1, i_2 wurden diese Wahrscheinlichkeiten P errechnet und in einer Tafel zusammengestellt. i_1 ist dabei die Ereignishäufigkeit in der kleineren Stichprobe n_1 , i_2 ist die Ereignishäufigkeit in der größeren Stichprobe n_2 . Vertafelt sind jeweils die beiden niedrigsten und teilweise die beiden höchsten Werte i_2 , deren P bei gegebenem i_1 der Wahrscheinlichkeit 0,025 am nächsten liegt. Die P -Werte gelten für die beobachtete oder eine größere Abweichung in der gleichen Richtung. 0,025 wurde deshalb gewählt, weil dieser Wert dem praktisch am häufigsten benutzten Vertrauensbereich von 95% entspricht. In den Fällen, in denen die untere Grenze 0 ist und P für i_2 wesentlich über 0,025 liegt, wurde von einer Angabe der genauen Wahrscheinlichkeit abgesehen. In den Fällen, in denen eine obere Grenze nicht angegeben ist, liegt sie so hoch, daß eines der bekannten statistischen Verfahren mit vollauf ausreichender Genauigkeit angewandt werden kann.

Es handelt sich um einen einseitigen Test; das bedeutet: P (für die untere Grenze) ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß i_2 einen so niedrigen oder einen niedrigeren Wert hat, als tatsächlich gefunden wurde, wenn $\frac{i_2}{n_2} < \frac{i_1}{n_1}$. Im Falle $c=1$; $n_1=n_2$ kann der gefundene Wert einfach verdoppelt werden und gibt dann ganz allgemein die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Unterschiedes $\left| \frac{i_1}{n_1} - \frac{i_2}{n_2} \right|$ oder eines noch größeren Unterschiedes wieder.

Tabelle 1

Werte von i_2 und P in Abhängigkeit von n_2/n_1
(u. G. = untere Grenze, o. G. = obere Grenze)

n_2/n_1	1,0		1,2		1,4	
	u. G.	o. G.	u. G.	o. G.	u. G.	o. G.
0	—	5 6 0,031 0,016	—	6 7 0,026 0,014	—	6 7 0,039 0,023
1	0	7 8 0,035 0,020	0	8 9 0,036 0,022	0	9 10 0,037 0,024
2	0	9 10 0,033 0,019	0	11 12 0,025 0,016	0	12 13 0,030 0,020
3	0	11 12 0,029 0,018	0	13 14 0,026 0,017	0,072	14 15 0,035 0,024
4	0 0,063	12 13 0,038 0,025	0 0,043	15 16 0,025 0,017	0 0,030	17 18 0,026 0,018
5	0 0,031		0 1 0,019 0,072		0 1 0,013 0,049	
6	0 1 0,016 0,063		0 1 0,009 0,038		1 2 0,024 0,061	
7	0 1 0,008 0,035		1 2 0,019 0,053		1 2 0,011 0,032	
8	1 2 0,020 0,055		1 2 0,010 0,029		2 3 0,016 0,038	
9	1 2 0,011 0,033		2 3 0,016 0,038		3 4 0,021 0,042	

n_2/n_1	1,6		1,8		2,0	3,0	4,0
	u. G.	o. G.	u. G.	o. G.	u. G.	u. G.	u. G.
0	—	7 8 0,033 0,021	—	8 9 0,029 0,019	—	—	—
1	0	11 12 0,025 0,017	0	12 13 0,026 0,018	0	0	0
2	0	13 14 0,035 0,024	0	15 16 0,029 0,020	0	0 0,063	0 0,040
3	0 0,057	16 17 0,031 0,022	0 0,046	18 19 0,029 0,021	0 0,037	0 1 0,016 0,051	0 1 0,008 0,027
4	0 1 0,022 0,076	19 20 0,027 0,019	0 1 0,016 0,058		0 1 0,012 0,045	1 2 0,016 0,038	2 3 0,017 0,033
5	0 1 0,008 0,034		1 2 0,024 0,061		1 2 0,018 0,045	2 3 0,013 0,027	4 5 0,020 0,033
6	1 2 0,015 0,041		1 2 0,010 0,028		2 3 0,020 0,042	4 5 0,020 0,034	
7	2 3 0,020 0,044		2 3 0,013 0,029		3 4 0,020 0,039		
8	3 4 0,023 0,045		3 4 0,014 0,029		4 5 0,019 0,035		
9	4 5 0,025 0,045		4 5 0,014 0,028		5 6 0,017 0,031		

Der Test ist brauchbar für den Bereich, in dem die Binomialverteilung praktisch nicht von der Poisson-Verteilung abweicht (*Pätau*). Da er nicht von den absoluten Werten n_1 , n_2 , sondern nur von ihrem Verhältnis c abhängt, ist er anwendbar, wenn n_1 und n_2 unbekannt sind bzw. die Frage nach ihnen sinnlos ist und nur c bekannt ist. (Beispiel: Häufigkeit der Kugelblitze in zwei verschiedenen Zeiträumen.)

4. Beispiele für die Anwendung

a) *Nachtsheim* fand in Berlin unter 22 648 nicht miteinander verwandten Personen 18 Träger der Pelger-Anomalie der Leukozyten. *Ebbing* (persönliche Mitteilung) fand im Münsterland unter 12 086 ebenfalls nicht verwandten Schulkindern 3 Pelger. $n_2/n_1 = \frac{22\,648}{12\,086} = 1,874$. Für $i_1 = 3$, $c = 1,8$ finden wir als obere Grenze $i_2 = 18$, $P = 0,029$. Demnach ist der gefundene Wert $i_2 = 18$ noch knapp mit der Annahme verträglich, beide Stichproben seien Grundgesamtheiten entnommen, in denen für das Vorkommen der Pelger-Anomalie die gleiche Grundwahrscheinlichkeit bestehe.

b) In den unbestrahlten Kontrollen der bekannten Mäuse-Mutationsversuche von *Russell* und *Carter* (eine Literaturzusammenstellung bei *Nachtsheim* 1959) traten bei 155 595 männlichen Tieren 10 Mutationen an den 7 Testloci auf. Dagegen konnte bei 46 763 weiblichen Tieren keine Mutation gefunden werden. Es gilt:

$$n_2/n_1 = \frac{155\,595}{46\,763} = 3,33.$$

Für einen so hohen Wert ist die obere Grenze in der Tafel nicht enthalten. Man sieht jedoch: Schon für $n_2/n_1 = 1,8$ liegt die obere Grenze für i_2 bei 8; $P = 0,029$ bzw. 9: $P = 0,019$. Daraus geht schon hervor, daß die Differenz noch nicht als gesichert angesehen werden darf. Eine genaue Ausrechnung ist jedoch mühelos möglich:

$$i_1 = 0, \quad i_2 = 10, \quad c = 3,3.$$

$$P = \frac{1}{4,3^{10}} \left[\binom{10}{0} 3,3^{10} - 4,3^{10} \right] = 0,071.$$

Demnach spricht das Ergebnis noch nicht mit ausreichender Sicherheit für einen realen Unterschied in der spontanen Mutationsrate zwischen beiden Geschlechtern; es ist jedoch auf einen solchen Unterschied, den

auch Untersuchungen bei *Drosophila* und beim Menschen nahelegen, ver-
dächtig.

Zusammenfassung

Es wird eine Tafel angegeben, die es bei einer kleinen Zahl von seltenen Ereignissen (z.B. Mutationen) exakter als bisher gestattet, zu prüfen, ob ein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen zwei Stichproben vorliegt. Die Tafel beruht auf einem von *Pätau* angegebenen nichtparametrischen Test.

Summary

The significance of a difference between two observed frequencies of rare events may be tested by means of the table presented by the author. It is based on a distribution-free test suggested by *Pätau*.

Résumé

L'auteur présente un tableau permettant de vérifier plus exactement qu'auparavant s'il existe une différence significative entre la fréquence statistique de deux échantillonnages, lorsque l'on est en présence d'un petit nombre de manifestations rares (par exemple mutation).

Le tableau est basé sur un test non paramétrique indiqué par *Pätau*.

(Der Verfasser dankt Herrn Dr. C. A. B. Smith für freundliche Durchsicht des Manuskriptes und den Hinweis auf die Arbeit von Bartlett.)

LITERATUR

- Bartlett, S. M.: Properties of sufficiency and statistical tests. Proc. Roy. Soc. Ser. A, 160: 268–282 (1937).
 Nachtsheim, H.: Vergleichende Erbbiologie der Blutkrankheiten – am Beispiel der Pelger-Anomalie betrachtet. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. 25: 566–585 (1950).
 Nachtsheim, H.: Strahlengenetik der Säuger. In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. Ergebnisse 1952–1958: pp. 211–246 (G. Thieme, Stuttgart 1959).
 Pätau, K.: Die statistische Sicherung eines Häufigkeitsunterschieds seltener Ereignisse. Z. Naturforsch. 2b: 214–215 (1947).
 Pearson, E. S. and Hartley, H. O. (Ed.): Biometrika Tables for statisticians. Vol. 1 (Cambridge Univ. Press, London 1954).
 Stevens, W. L.: Accuracy of mutation rates. J. Genet. 43: 301–307 (1942).

Adresse des Autors: Priv.-Doz. Dr. F. Vogel, Max Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie, Ehrenbergstr. 26/28, Berlin-Dahlem (Deutschland)

LIBRI

V. Elving Anderson, Harold O. Goodman and Sheldon C. Reed: Variables Related to Human Breast Cancer. (The University of Minnesota Press, Minneapolis 1958.) 172 pages, 41 tables and 53 appendix tables and 4 appendix figures. US\$ 4.00.

The original proposition upon which this investigation is based was an attempt to answer the question: "Do the relatives of breast cancer patients have an increased risk of developing cancer?"

It is very obvious from the book that as the authors gradually came to grips with the problems it became apparent that this simple question was extremely difficult to answer. The reasons for this are numerous, but it should be mentioned that many of the difficulties are caused by the numerous possibilities for bias which are present when work with data from a constantly varying population is involved, particularly when events which occurred a number of years previously are concerned.

The authors continued despite all the difficulties and their work resulted in the present book which appears more as a reference book concerning the possible sources of error in family investigations associated with a certain subject and the methods of avoiding these sources of error than as a thesis concerning the incidence of cancer, and particularly of cancer of the breast, among relatives of patients with cancer of the breast. Two of the authors of the book obtained the degree of Doctor of Philosophy as another result of the investigation.

As an introduction, it should also be stressed that the book is a model of how a material should be presented. The basic material is presented in such a detailed form and the difficulties and sources of error involved in the compilation are mentioned in such detail that research workers who intend to concern themselves with these problems in future will be able to utilize this material on a basis of the problems as they present themselves from time to time. The authors' own calculations and commentary come as an addition.

The nature of the collected material can most easily be illustrated by the following quotation: "The investigation is based on the information about the families of 544 women treated for breast cancer at the Tumor Clinic of the University of Minnesota Hospitals. The control group was composed of the parents and sibs of the husbands of the patients. A second set of 77 *propositae* was composed of women who had breast cancer between the years 1910 and 1925. Their sons' wives were used as a control group for comparison with their married daughters. The relatives for which information was sought are parents, sibs and children and especially the second set was devoted to the search for breast cancer in daughters of the probands."

The conclusion is also most aptly illustrated by a quotation: "It is very likely that genetic factors are involved in the etiology of breast cancer, but they are either so common in the population or depend so much upon environmental factors for expression that it is difficult to demonstrate their effect. It has been adequately shown that relatives of breast cancer patients do not have an excess of cancers at other sites."

The book comprizes seven chapters, a comprehensive appendix with tables concerning the basic material and the supplementary materials with the methods and with illustrations of the forms employed and, in addition, a list of references and an index.

The headings of the seven chapters are: 1. The Problem, 2. The Propositae, 3. The Control Group, 4. Information about Relatives, 5. Cancer in Relatives, 6. A Second Set of Propositae, 7. An Interpretation of Results.

However tempting it is to mention all of the details, space permits only a brief review of the book.

The problem and alterations in the presentation of the problem have already been mentioned above. As it appears from the review of the literature, attention must naturally be drawn towards the methods of collection and analysis as a series of works concerning the heredity of cancer in various sites obtained by means of co-operation between The Danish Cancer Registry and The University Institute of Human Genetics had dealt with this aspect of the matter. It is stressed that when a disease such as cancer of the breast, with presumably a very complex etiology, is concerned not only must individual factors such as cancer of the breast among the relatives be considered but all the other factors, concerning which information is available, must be included and discussed.

Various possibilities are discussed in the choice of the propositae, and a group of hospital patients (see above) is selected concerning which it is known that they are not a random selection of the population but, on the other hand, information is available concerning the direction and extent of the bias, if any. The group of propositae is analysed only as regards the clinical data which are of relevance either as regards the selection or associated with an altered possibility of cancer among the relatives. The following remark is stressed in this connection: "A comparison of age at diagnosis in two different studies will be meaningless unless the methods of study have been carefully described." The remark is also relevant in international comparisons where due consideration of the condition is frequently forgotten.

In selection of a control group, a series of problems must again be considered before a decision is taken. One of the difficult points is which of the factors influencing the incidence of cancer of the breast should be allowed to affect the group of propositae and the control group in a corresponding manner. As the factors which may be summarized under the heading socio-economic belong to the most difficult to analyse, an attempt was made to retain these and, therefore, the husbands of the propositae were selected as the control group. This implies that paired controls are not available but correction is made for this in the analysis. Whether a control group should be employed at all is also discussed but, taking into consideration the fact that on account of the very complicated problems it is thought necessary to analyse the material from as many aspects as possible, it was concluded that a control group should be included in the investigation.

In obtaining information concerning relatives, the principle was followed that information concerning the same subjects was sought from three or four different sources. This decision appeared to be correct when the material was analysed as regards the completeness of the information. It then appeared that a difference exists as regards the willingness with which the relatives of the propositae answered and with which the relatives of the controls answered.

The analysis of the collected information concerning cancer among the relatives is carried out in five different ways, the main stress being laid upon an analysis of cancer among the sisters.

First Method. Proportional mortality rates. The material is divided according to year of death and age at death and a comparison is undertaken on a basis of the figures for the population.

Second Method. Cancer morbidity. The figure for morbidity for the State of Iowa is

employed. In various ways correction is undertaken for the possibility that cancer had developed in relatives several years previously.

Third Method. Direct comparison between cancer and control group. Age-specific cancer rates are calculated for the control group.

Fourth Method. Morbid risk. Calculations are undertaken for “the probability at birth of contracting a specified illness previous to some age limit x , the individual being supposed to live up to that age limit”, quoted from an article by Nyholm and Helweg-Larsen (1954).

Fifth Method. Sequential analysis which, however, is only employed concerning sisters. As experience with this method is, as yet, limited the main value consists of some advice concerning its employment.

In discussion of the results of the analyses the possibilities which exist for bias are considered.

As the main material could not render comprehensive information concerning cancer among the children of the propositae and the controls a special material was collected with this object in view (see above) and this is analysed in a corresponding manner.

In the last section the results of the investigations are interpreted and compared with the results obtained by other research workers and the possible sources of error.

Such a brief review can only touch very superficially upon the innumerable problems which are discussed but it is to be hoped that this presentation has given the impression that research workers contemplating family investigation of cancer and of the majority of other diseases should familiarize themselves with the book and either let themselves be dissuaded from or inspired to undertake a correspondingly thorough investigation.

Arne Nielsen, Copenhagen

VARIA

The *Excerpta Medica Foundation*, Amsterdam and New York, has agreed to publish in July 1961 a special issue devoted entirely to the *Second International Conference of Human Genetics*, Rome, September 7–12, 1961, containing the abstracts of all papers to be presented.

Those wishing to present a paper at this congress are kindly requested to contact Professor Luigi Gedda, Istituto Gregorio Mendel, 5, Piazza Galeno, Rome, Italy.

INDEX

<i>Ager, J. A. M.:</i>	<i>vide Sukumaran, P. K.</i>	
<i>Amundsen-Koehler, A.:</i>	<i>vide Freire-Maia, N.</i>	
<i>Arnvig, J.:</i>	The Syndrome of Waardenburg	41
<i>Beckman, L.:</i>	The Frequency of Regional Intramarriage in North Sweden	9
<i>Beckman, L.; Broman, B.; Jonsson, B. and Mellbin, T.:</i>	Further Data on the Blood Groups of the Swedish Lapps	1
<i>Beckman, L. and Mellbin, T.:</i>	Haptoglobin Types in the Swedish Lapps	306
<i>Broman, B.:</i>	<i>vide Beckman, L.</i>	
<i>Cruz-Coke, R.:</i>	The Hereditary Factor in Hypertension	207
<i>Dencker, S. J.:</i>	Use of Twins for Clinical Research	221
<i>Dencker, S. J.; Hauge, M. and Kaij, L.:</i>	An Investigation of the PTC Taste Character in Mono-chorionic Twin Pairs	236
<i>Eriksson, A. W.:</i>	<i>vide Mäkelä, O.</i>	
<i>Freire-Maia, N.; Quelce-Salgado, A. and Amundsen-Koehler, R.:</i>	Hereditary Bone Aplasias and Hypoplasias of the Upper Extremities	33
<i>Gregori, I.:</i>	An Analysis of Family Data on 1000 Patients Admitted to a Canadian Mental Hospital	54
<i>Hauge, M.:</i>	<i>vide Dencker, S. J.</i>	
<i>Huizinga, J.:</i>	<i>vide Roos, J.</i>	
<i>Jonsson, B.:</i>	<i>vide Beckman, L.</i>	
<i>Kaij, L.:</i>	<i>vide Dencker, S. J.</i>	
<i>Kjølbye, J. E. and Nielsen, E. L.:</i>	AB0 Blood Groups in Cholelithiasis	213
<i>Landzettel, H. J.:</i>	<i>vide Wendt, G. G.</i>	
<i>Lehmann, H.:</i>	<i>vide Sukumaran, P. K.</i>	
<i>Lehtovaara, R.:</i>	<i>vide Mäkelä, O.</i>	
<i>Lenz, W.:</i>	Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtennummer auf angeborene pathologische Zustände beim Kind. (I. Allgemeine methodische Gesichtspunkte)	169
<i>Lenz, W.:</i>	Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtennummer auf angeborene pathologische Zustände beim Kind. (II. Spezieller Teil).	249
<i>Liebrich, K.:</i>	<i>vide Zieglmayer, G.</i>	
<i>Mäkelä, O.; Eriksson, A. W. and Lehtovaara, R.:</i>	On the Inheritance of the Haptoglobin Serum Groups	149
<i>Mellbin, T.:</i>	<i>vide Beckman, L.</i>	
<i>Milch, R. A.:</i>	A Preliminary Note of 47 Cases of Alcaptonuria Occurring in Seven Interrelated Dominican Families, with an Additional Comment on Two Previously Reported Pedigrees	123
<i>Motulsky, A. G.:</i>	<i>vide Van Arsdel Jr., P. P.</i>	

Nielsen, E. L.:	vide Kjøbye, J. E.	
Quelce-Salgado, A.:	vide Freire-Maia, N.	
Roos, J. and Huizinga, J.:	Genetic Investigation of the Stuart Coagulation Defect	115
Roth, G.:	Etude de la fertilité de 300 mères de schizophrènes	284
Sanghvi, L. D.:	vide Sukumaran, P. K.	
Serra, A.:	Letter to the Editor: Italian Official Statistics on Consanguineous Marriages	244
Stevanović, D. V.:	Alopecia Congenita	127
Stevanović, D. V.:	Hydroa Vacciniforme in One of Two Identical Twins	310
Sukumaran, P. K.; Sanghvi, L. D.; Ager, J. A. M. and Lehmann, H.:	Haemoglobin L in Bombay: Findings in Three Gujarati Speaking Lohana Families	202
Suzuki, K.:	vide Ueno, S.	
Tashian, R. E.:	Individual Variability in the Metabolism of D-Phenylalanine in Human Subjects	226
Ueno, S.; Suzuki, K. and Yamazawa, K.:	Human Chimerism in One of a Pair of Twins	47
Unterreiner, I.:	vide Wendt, G. G.	
Van Arsdel Jr., P. P. and Motulsky, A. G.:	Frequency and Heritability of Asthma and Allergic Rhinitis in College Students	101
Vogel, F.:	Eine Tafel für den Vergleich zweier kleiner Häufigkeitsziffern bei seltenen Ereignissen	314
Wendt, G. G.; Landzettel, H. J. und Unterreiner, I.:	Das Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea	18
Yamazawa, K.:	vide Ueno, S.	
Ziegelmayer, G. und Liebrich, K.:	Statistische Untersuchungen zur Augenfarbenverteilung im südbayerischen Raum unter Anwendung der nach Ascombe modifizierten Winkeltransformation	133
Nachruf – Obituary – Nécrologe:	Dr. Dr. h. c. Heinz Karger †	97
Libri	167, 246, 320
Register rerum	ad Vol. 1–9	323
Register autorum	ad Vol. 1–9	336

Register rerum ad Vol. 1-9

- AB0 blood groups, *see* Blood groups
 Acrocephalosyndactyly 6: 179
 Acromegaly 6: 226
 Acromelalgia 7: 121
 Adynamia episodica hereditaria 5: 274;
 7: 325
 Ahaptoglobinaemia 8: 248
 Albinism 6: 172; 6:174; 7: 211
 - ocular 7: 82; 7: 298
 Albright's disease 7: 127
 Alcaptonuria 7: 178; 9: 123
 Alcoholism 2: 36; 7: 437; 7: 441
 Allergic diseases, hereditary predisposition
 (mice) 4: 236
 - - secretor character in 6: 575
 - - *see also* Asthma bronchiale and
 Rhinitis allergica
 Alopecia congenita 9: 127
 Amaurotic idiocy, *see* Idiocy, amaurotic
 Ametropia 7: 284
 Amino acid oxidase, *see* D-amino acid
 oxidase
 Amino-acids, urinary excretion 6: 435;
 7: 167; 7: 170; 7: 184
 - - *see also* Alcaptonuria and Cystinuria
 Amyotonia congenita 6: 174
 Anaemia, orthostatic 1: 179
 - pernicious, blood groups in 6: 562; 6: 566
 - - in monozygous twins 8: 105
 Anencephaly, and maternal age 9: 180;
 9: 252
 Angiomatosis 7: 338; 7: 341
 Aniridia 6: 172
 Anthropology, paternity tests and 6: 581;
 6: 591; 6: 596
 - anthropological studies, angle of
 external ear 1: 92
 - - - Belgian Congo 6: 463
 - - - blood groups, *see* Blood groups
 - - - body build, *see* Body build
 - - - dentition in different nationalities
 4: 247
 - Anthropology, anthropological studies,
 dermatoglyphics, *see* Dermatoglyphics
 - - - discriminatory analysis 2: 351
 - - - electrodermatogramme of skin
 5: 72
 - - - Eskimos, *see* Anthropological
 studies, Greenland
 - - - eye colour in South Bavaria
 9: 133
 - - - foot, size and form of 1: 115
 - - - Greenland 1: 252; 6: 3; 6: 391
 - - - haemoglobins, *see* Haemoglobins
 - - - hyperextensibility of thumbs
 4: 192
 - - - interocular-biorbital index 4: 117
 - - - isolates, *see* Isolates
 - - - linkage between anthropological
 traits 2: 193
 - - - mongoloid twins and their siblings
 5: 312
 - - - nose, relative length of 3: 168
 - - - PTC, *see* PTC
 - - - Rohrer's index 1: 131; 4: 41
 - - - skin colour inheritance 4: 281
 - - - somatotypes 1: 174
 - - - - and internal organs 3: 193
 - - - stature distribution 1: 361; 3: 97
 - - - teeth, *see* Teeth
 - - - toe length 3: 159
 - race, concept of 3: 106; 5: 1
 - - mixture, effects of 5: 3
 Aplasia circumscripta verticis capitis 7:
 71
 Arachnodactyly 7: 151
 Arteriosclerosis 7: 123; 8: 289
 Arthritis, alcaptonuric, 7: 179
 - rheumatoid 7: 142; 7: 146; 7: 148
 - - and housing conditions 2: 36
 - - gold treatment Suppl. 3
 - - in twins 7: 148
 Assimilation of immigrants 6: 400; 6: 453
 Assortative mating 6: 359; 6: 447

- Asthma bronchiale, frequency and genetics 9: 101
 -- twins 8: 291
 Astrocytoma, *see* Intracranial tumours
 Ataxia, vestibulocerebellar, with retinitis pigmentosa and deafness 8: 97
 Atomic bombs (Hiroshima and Nagasaki), genetic effects 6: 183
 Atresia oesophagi, and birth rank 9: 182
 Atrofia nervi optici 7: 287, 7: 290
- Basques, blood groups, *see* Blood groups, Basques
 Behaviour, *see* Psychology
 Belgian Congo, anthropological studies 6: 463
 β -aminoisobutyric acid, urinary excretion 6: 435
 Bilirubin, serum, and icterus index 4: 231
 Birth, ability and month of 2: 340
 -- control, *see* Contraception
 -- rank and congenital malformations 9: 169-201; 9: 249-283
 -- seasonal variations in frequency 2: 177
 -- twinning and rank of 5: 403
 -- weight, effect of atomic bomb on 6: 193
 -- fertility and 6: 370
 -- selection and 6: 321
 Blepharophimosis 7: 279
 Blindness, genetic counselling in 6: 113; 7: 302
 Blood groups 6: 507-580
 -- AB0, agglutinins in spermatozoa 1: 245
 -- Basques (French) 6: 532
 -- Basques (Idaho) 6: 537
 -- carcinoma of breast and 6: 558; 6: 562
 -- carcinoma of bronchus and 6: 554
 -- carcinoma of colon and rectum and 6: 555
 -- carcinoma of female genital organs and 8: 207
 -- carcinoma of lung and 6: 562
 -- carcinoma of stomach and 6: 512; 6: 554; 6: 562; 8: 219
 -- carcinoma of uterus 8: 207
 -- cholelithiasis and 9: 213
 -- Dalecarlia (Sweden) 8: 142
 -- dermatoglyphics and 3: 177
 -- diabetes mellitus and 6: 556; 6: 564
 Blood groups AB0, Easter Islands 6: 468
 -- Egypt 6: 459
 -- epistasy in 6: 515
 -- heterozygotes, detection of 1: 245
 -- hypertension and 6: 558
 -- Lapps (Sweden) 9: 2
 -- linkage analysis with, *see* Linkage analysis, AB0
 -- mother-baby distribution 6: 519
 -- mother-baby incompatibility 6: 519
 -- Netherlands 6: 407
 -- pernicious anaemia and 6: 562; 6: 568
 -- pituitary adenoma and 6: 580
 -- prenatal diagnosis of 6: 254; 6: 261
 -- rheumatic disease and 6: 562
 -- somatic mutation 6: 520
 -- substances, secretion of 6: 521
 -- Swiss Alps 6: 528
 -- toxæmia of pregnancy and 6: 558
 -- ulcer, duodenal and 6: 550; 6: 562; 6: 567; 6: 570
 -- ulcer, gastric, and 6: 552; 6: 562
 -- ulcer, stomal, and 6: 566
 -- Brazil Indians 6: 526
 -- chimera 9: 47
 -- Diego 6: 516; 6: 526
 -- Swedish Lapps 9: 5
 -- diseases and, *see* Blood groups, AB0 and name of disease
 -- Duffy, Basques (French) 6: 533
 -- linkage with, *see* Linkage analysis, Duffy
 -- Swiss Alps 6: 529
 -- geographical distribution 6: 510
 -- Henshaw, Swiss Alps 6: 529
 -- Kell, Basques (French) 6: 533
 -- Lapps (Sweden) 9: 5
 -- linkage with, *see* Linkage analysis, Kell
 -- Swiss Alps 6: 529
 -- Kidd, *see* Linkage analysis, Kidd
 -- Lewis, linkage with, *see* Linkage analysis, Lewis
 -- Swiss Alps 6: 529
 -- linkage with, *see* Linkage analysis
 -- Lutheran, linkage with, *see* Linkage analysis, Lutheran
 -- Sudan 6: 449
 -- Swiss Alps 6: 529
 -- Madagascar 6: 453

- Blood groups, Mi^a antigen 6: 516
 -- MN, Basques (Idaho) 6: 537
 -- -- Easter Islands 6: 468
 -- -- Lapps (Sweden) 9: 6
 -- -- linkage analysis with, *see* Linkage analysis, MN
 -- -- Netherlands 6: 407
 -- -- MNS, Basques (French) 6: 532
 -- -- Egypt 6: 462
 -- -- linkage analysis with, *see* Linkage analysis, MNS
 -- -- Swiss Alps 6: 529
 -- -- P, Basques (French) 6: 533
 -- -- Lapps (Sweden) 9: 6
 -- -- linkage analysis with, *see* Linkage analysis, P
 -- -- Swiss Alps 6: 529
 -- -- twins 6: 518
 -- -- paternity tests 6: 603; 6: 606; 6: 607; 6: 612; 6: 613
 -- -- Rhesus, Basques (French) 6: 533
 -- -- Basques (Idaho) 6: 536
 -- -- cholelithiasis and 9: 216
 -- -- D - - chromosome 6: 613
 -- -- Dalecarlia (Sweden) 8: 144
 -- -- diabetes and 6: 564
 -- -- Easter Islands 6: 468
 -- -- Egypt 6: 462
 -- -- Lapps (Sweden) 9: 4
 -- -- linkage analysis with, *see* Linkage analysis, Rhesus
 -- -- Netherlands 6: 407
 -- -- Swiss Alps 6: 529
 -- -- S group, *see* Blood groups, MNS
 -- -- secretor character, *see* Secretor character
 -- -- selection 6: 509
 -- -- serum groups, *see* Gm group and Haptoglobins
 -- -- twins 6: 518; 7: 22; 7: 35; 8: 256
 -- -- VW-factor 6: 516
 Blood pressure 5: 181; 7: 114
 -- -- *see also* Hypertension
 Body build and physical activity 6: 492
 -- -- prediction of adult 6: 493
 -- types 1: 174; 4: 41
 Bone aplasia and hypoplasia of extremities 9: 33
 -- ossification pattern in twins 6: 486; 6: 498
 Brachydactyly, thumbs 7: 217
 Brachygnathia superior 6: 225
 Brachy-mesophalangy 8: 197
 Breast, cancer of, *see* Cancer, breast
 Bronchial Asthma, *see* Asthma bronchiale
 Cancer 6: 283-316
 -- β -aminoisobutyric acid excretion 6: 443
 -- breast 6: 298
 -- -- blood groups 6: 558, 6: 562
 -- -- twins 6: 110; 7: 25; 8: 290
 -- childhood 6: 308
 -- colon, *see* Cancer, intestines
 -- genital organs, female, blood groups 8: 207
 -- -- -- *see also* Cancer, uterine
 -- -- intestines, blood groups 6: 555
 -- -- twins 8: 290
 -- lung, blood groups 6: 554; 6: 562
 -- mortality rate 3: 61
 -- mutation theory 5: 93; 6: 283
 -- prostate 6: 299; 6: 304
 -- rectum, *see* Cancer, intestines
 -- stomach 6: 299
 -- -- blood groups 6: 512; 6: 554; 6: 562; 8: 219
 -- -- secretor character 6: 575
 -- -- twins 6: 110; 7: 25; 8: 290
 -- secretor character and, *see* Secretor character
 -- twins 6: 103; 6: 315; 7: 24; 7: 51; 8: 290
 -- urinary bladder 6: 299; 6: 306
 -- uterine 6: 299; 6: 301
 -- -- blood groups 8: 207
 -- -- secretor character 6: 575
 -- -- twins 6: 103; 7: 25; 8: 290
 Cardiovascular disorders, twins 8: 289
 Caries, influence of pregnancy 2: 57
 Cataract 7: 266
 Cerebral palsy, *see* Little's syndrome and Spastic diplegia
 Chimera, blood group 9: 47
 Cholelithiasis, blood groups and 9: 213
 Cholesteatoma 4: 151
 Cholesterinosis 7: 176
 Chondrodystrophy 6: 172; 6: 179; 6: 226; 7: 155
 Chorea Huntington 6: 352; 7: 155
 -- -- age at manifestation 9: 18
 Choroidal sclerosis 7: 293
 Christmas's disease, *see* Haemophilia B
 Chromosomes, human, genetic length 6: 265
 -- -- number 6: 264

- Chromosomes, human, structure 6: 267
 — — anomalies 9: 254-273
 Cleft palate, etiology 5: 358; 7: 229
 Cleidocranial dysostosis 7: 223
 Club foot 7: 22
 Coagulation defect, *Stuart* 9: 115
 — — *see also* Haemophilia and Hageman trait
 Codounis' syndrome 7: 131
 Coloboma 7: 292
 Colon and rectum, cancer, *see* Cancer, intestines
 Colour, Blindness 6: 174; 7: 7; 7: 8; 7: 255; 7: 259; 7: 264
 — eye, distribution in South Bavaria 9: 133
 — — linkage with, *see* Linkage, anthropological traits
 — skin, genetics 4: 281
 — — measurement 6: 481
 — vision, Brazil-Indians 6: 526
 — — haemophiliacs 8: 40
 Comparative genetics 5: 358; 6: 223; 6: 240; 7: 403; 7: 407
 Conductors, genetic, *see* Heterozygous gene carriers
 Congenital defects, birth rank and 9: 169-201; 9: 249-283
 — — birth weight and 2: 304
 — — Finland 2: 29
 — — Hiroshima and Nagasaki 6: 193
 — — maternal age and 2: 299; 9: 169-201; 9: 249-283
 — — oxygen deficiency and 6: 246
 — — South Sweden 2: 288
 — — twins 2: 306
 — — *see also* specific types
 Connective tissue, hereditary disorders 7: 150
 Consanguineous marriages, genetic disorders in children of 7: 53
 — — Italy 9: 244
 — — mental deficiency in children 7: 382
 — — morbidity of children 6: 60; 7: 54; 7: 55
 — — psychiatric diseases in children of 6: 60; 7: 365; 7: 367; 7: 513
 Consanguinity and isolates 6: 347; 6: 359; 6: 385; 6: 395; 8: 295-369
 — in applicants for legal abortion (Sweden) 4: 266
 — Belgium 8: 128
 — France 6: 359
 — Greenland (Thule) 6: 392
 Consanguinity, India (Bombay) 6: 41
 — Italy (Parma) 6: 395
 — Sweden (North) 8: 295; 9: 9
 — Swiss Alps 6: 529
 Contraception and selection 6: 341; 6: 356; 6: 373; 6: 374
 Convulsive disorders, *see* Epilepsy
 Corneal dystrophy 7: 274
 Counseling, genetic 2: 29; 4: 240; 6: 35; 7: 473
 — — in blindness 6: 113; 7: 302
 — — in deaf mutism 6: 113
 Criminality 7: 447
 — in children of divorced couples 3: 72
 Cutis hyperelastica 7: 151
 Cyanide sensivity in haemophiliacs 8: 41
 Cystinosis 7: 184
 Cystinuria 5: 381
 D-amino acid oxidase, individual variability 9: 226
 D - - chromosome *see* Blood groups, Rhesus
 Deafness, and maternal rubella 5: 12
 — genetic counseling 6: 113
 — heterozygous gene carriers 7: 244
 — retinitis pigmentosa, ataxia and 8: 97
 — semilethal type 7: 241
 — sex-linked 8: 228
 — *Waardenburg's* syndrome 9: 41
 Death, causes of in psychiatric patients 2: 152
 — rate, relative 2: 173
 — — and isolates 3: 143
 — — *see also* Mortality
 Dentin, hereditary defect, *see* Teeth
 Dentition, *see* Teeth
 Dermatoglyphics 3: 263; 6: 473; 6: 476
 — blood groups and 3: 177
 — brachy-mesophalangy and 8: 197
 — foot prints in paternity tests 6: 599
 — intermediary lines 6: 143
 — Israel 6: 454
 — macacus type in man 4: 165
 — Mongolism 5: 315; 6: 132; 7: 391
 — paternity tests 6: 599
 — Spain and Spanish Guinea 6: 476
 — technique 7: 591
 — twins 6: 143; 6: 474; 6: 601; 7: 36
 Desoxyribonucleic acid *see* DNA
 Diabetes insipidus 7: 111
 Diabetes mellitus 1: 343; 6: 363; 7: 91-104

- Diabetes mellitus blood groups and, *see*
 Blood groups, AB0, diabetes
 -- fertility and 6: 365
 -- gene frequency 6: 364
 -- in children of diabetic mothers 7: 101
 -- morbid risk 7: 97
 -- obesity and 1: 343
 -- secretor character and 6: 575
 -- selection and 6: 352
 -- twins 8: 291
 Diabète phosphoré 7: 127
 Diego blood group, *see* Blood groups,
 Diego
 Differential fertility 6: 323; 6: 352;
 6: 356; 6: 370; 6: 373; 6: 374; 6: 442
 Diplegia, spastic 6: 174; 7: 329
 Discriminatory analysis, *see* Statistical
 methods
 Disease expectancy, *see* Morbid risk
 Dislocation of hip, congenital 7: 22
 Divorce risk 2: 318
 Divorced couples, social prognosis in
 children of 3: 72
 DNA, in chromosomes 6: 271
 -- in male fertility 6: 272
 -- in rectal polypoid tumours 6: 291
 -- in spermatozoa 6: 272
 Doyme's dystrophy 7: 293
 D-Phenylalanine, *see* Phenylalanine
 Duffy blood group, *see* Blood groups,
 Duffy
 Duodenal ulcer, *see* Ulcer
 Dwarfism 6: 227; 7: 124
 Dysostosis cleido-cranialis 7: 223
 -- mandibulo-facialis 1: 219; 5: 327
 Dystrophies, muscular 6: 172; 6: 230;
 6: 232; 7: 303; 7: 310; 7: 314; 7: 318
 Ear, angle of external 1: 92
 Easter Islands, demography 6: 465
 EEG in twins 7: 334; 8: 57
 Egypt, demography 6: 455
 Ehlers-Danlos' syndrome 7: 151
 Ektrodactyly 6: 233
 Electroencephalography, *see* EEG
 Electron microscopy, chromosomes
 6: 267
 -- spermatozoa 6: 282
 Electrophoresis (paper), evaluation of
 data from 5: 105; 8: 153
 Enamel, hereditary defects, *see* Teeth
 Enzymes, individual variation 7: 167
 -- receptordestroying in saliva 7: 191
 Epidemiology of genetic diseases
 7: 455-470
 Epidermolysis bullosa 4: 417; 6: 174
 Epilepsy 4: 387; 7: 50; 7: 375
 -- and intracranial tumours 7: 587
 Epiloia 6: 172; 6: 179
 Epithelioma adenoides cysticum 7: 207
 Eruption of permanent teeth, *see* Teeth
 Erythoblastosis foetalis 6: 469
 Erythrocytes, sedimentation rate 1: 267
 Erythrodermia ichtyosiformis congenita,
 mental deficiency, spasticity and ma-
 cular-retinal degeneration 6: 80
 Erythrokeratodermia 7: 204
 Eskimos, *see* Anthropological studies,
 Greenland
 Essen-Möller's formula in paternity tests
 3: 342; 6: 598; 6: 601
 Eugenics, limitation 6: 13
 -- *see also* Counseling, genetic
 Eye colour, *see* Colour, eye
 Facial paralysis, hereditary congenital
 7: 348
 Family periodic paralysis 5: 263
 Feeble-mindedness, *see* Mental deficiency
 Fertility, birth weight and 6: 370
 -- in diabetes mellitus 6: 365
 -- in haemophiliacs and their relatives
 7: 655; 8: 1
 -- in mentally defectives 2: 25; 4: 354
 -- in prostitutes 2: 364
 -- in schizophrenics 4: 51
 -- intelligence and 6: 323; 6: 370;
 6: 373; 6: 374
 -- population structure and 6: 340
 Fibromyoma of uterus 7: 51
 Figurate series and factorial notation
 5: 115; 7: 595
 Finger and foot prints, *see* Dermato-
 glyphs
 Foot, size and form 1: 115
 -- toe deformity (Garber's) 4: 414
 -- length 3: 159
 Forensic medicine, *see* Paternity tests
 Fundus dystrophy 7: 294
 Galactosaemia, congenital 7: 187
 Gamma serum group, *see* Gm serum group
 Garber's toe deformity 4: 414
 Gargoylism 7: 113; 7: 151; 7: 176
 Gastric cancer, *see* Cancer, stomach
 Gaucher's disease 7: 176

- Gene carriers, *see* Heterozygous gene carriers
- Gene frequency, blood groups, *see* Blood groups, name of
- — causes of variations in 4: 139
- — diabetes mellitus 6: 364
- — microcephaly 7: 401
- — selection and, *see* Selection
- Genetic analysis, *see* Methods in human genetics
- Genetic drift 6: 449
- Glioblastoma, *see* Intracranial tumours
- Gm serum group, inheritance 8: 164
- Goitre, endemic 7: 21
- Gout 7: 142
- Graves' disease, twins 8: 292
- Greenland, anthropological studies, *see* Anthropology
- Norse settlements 6: 404
- Haemangioendothelioma 8: 65
- Haemochromatosis 7: 105
- Haemoglobins 6: 413-434
- A 6: 415
- C 6: 425; 6: 431
- D 6: 427
- E 6: 428
- F 6: 413
- G 6: 427
- H 6: 428
- I 6: 428
- J 6: 428
- K 6: 428
- L 9: 202
- S 6: 415; 6: 421; 6: 513
- — *see also* Sick-cell trait
- geographical distribution 6: 423
- Haemolytic disease of the newborn 6: 519
- Haemophilia, conductors 3: 101
- genetic counseling in 6: 35
- thrombocytes in 2: 175
- Haemophilia B 7: 597-780; 8: 1-50
- — conductors 7: 638; 7: 685
- Hageman trait 7: 541
- Hairy ears 6: 485
- Haptoglobins, genetics 6: 516; 7: 35; 7: 549; 8: 232; 8: 248; 9: 149
- in Swedish Lapps 9: 306-309
- linkage with, *see* Linkage analysis, Haptoglobins
- rare phenotypes 8: 248
- Hare-lip and cleft palate 5: 358; 7: 229
- — — — birth rank and 9: 195; 9: 252
- Heart disease, congenital 7: 37; 7: 213 9: 181; 9: 273-277
- Heberden's nodes 7: 141
- Hepato-lenticular degeneration 7: 177
- Heredopathia atactica polyneuritiformis 7: 344
- Heterozygous advantage 6: 175; 6: 200, 6: 326; 6: 327; 6: 367; 6: 421; 6: 431; 6: 513; 6: 548
- Heterozygous gene carriers, subclinical
- — — — amaurotic idiocy 3: 1
- — — — cystinosis 7: 184
- — — — deaf mutism 7: 244
- — — — haemophilia 3: 101; 7: 638; 7: 685
- — — — nephrogenic diabetes insipidus 7: 111
- — — — Niemann-Pick's disease 7: 184
- — — — ocular albinism 7: 82; 7: 298
- — — — phenylketonuria 7: 189
- — — — porphyria 7: 184
- Hip joint, *see* Dislocation and Osteoarthritis
- Hippel-Lindau's disease, *see* Angiomatosis
- Hiroshima, effect of atomic bombing, *see* Atomic bombs
- Homosexuality Suppl. 1, 149; 7: 445
- Hp-groups, *see* Haptoglobins
- Human genetics and the public 7: 487
- — teaching of 7: 480
- Huntington's chorea, *see* Chorea
- Huntington
- Hurler's syndrome, *see* Gargoylism
- Hydroa vacciniforme in twins 9: 310
- Hyperextensibility of thumbs 4: 192
- Hyperplasia interocularis, *see* Waardenburg's syndrome
- Hypertelorism and interocular-biorbital index 4: 117
- Hypertension 7: 120; 9: 207
- blood groups and 6: 558
- Icterus index, serum bilirubin and 4: 231
- Ichthyosis congenita 4: 174
- Idiocy, amaurotic 3: 1; 5: 343; 6: 174; 6: 326; 7: 176
- Immigrants, assimilation of 6: 400; 6: 453
- Inbreeding, estimation of mutation and 6: 162; 7: 53; 7: 54
- *see also* Consanguinity
- Incestuous matings, mentally deficient children of 5: 420

- Infant mortality, breast and bottle fed children 5: 134
 Infectious diseases, selection and 6: 328; 6: 350; 6: 377
 - - twins 7: 52
 Intelligence 7: 409
 - family size and 6: 370; 6: 373; 6: 374
 - in development 6: 495
 - in senescent twins 7: 421
 - *see also* Mental deficiency
 Intermediate inheritance 7: 77
 Interocular-biorbital index and hypertelorism 4: 117
 Intersex, sex determination in 6: 255
 6: 256
 Intestines, cancer of, *see* Cancer, intestines
 - rectal polypoid tumours 6: 291
 Intracranial tumours, genetics 7: 573
 Intramarriage, *see* Consanguinity
 Iodine, protein bound, individual variation 7: 166
 - - - in relatives of patients with thyroid diseases 7: 109
 Isolates 6: 359; 6: 385-412
 - consanguineous marriages and (Sweden) 8: 295-369
 - death rates 3: 143
 - Eskimos 1: 252; 6: 3; 6: 391
 - Italy 6: 395; 9: 244
 - methodology in study of 6: 385
 - religious factors and 6: 407
 - social 8: 334
 - Sudan 6: 449
 - Sweden 4: 1; 4: 345; 8: 142; 8: 308; 9: 2
 - Swiss Alps 6: 527
 - USA (Maryland) 6: 410
 Israel, dermatoglyphics 6: 454
 Jaw, age changes of lower Suppl. 2
 Jews and the concept of race 3: 106
 - Swedish, anthropological studies 3: 110
 Joint diseases 2: 36; 7: 22; 7: 141; 7: 145; 7: 148; 7: 179 Suppl. 3
 Juvenile amaurotic idiocy, *see* Idiocy, amaurotic
 Kell blood group, *see* Blood groups, Kell
 Keratoderma, alopecia congenita with 9: 127
 Kidd blood group, *see* Linkage analysis, Kidd
 Klinefelter's syndrome 6: 258; 9: 267-270
 Klippel-Feil's disease 7: 19; 7: 83
 Labium leporinum, *see* Hare-lip
 Lapps, Swedish, blood groups 9: 1
 - - Haptoglobin types 9: 306
 Lefthandedness, in twins 1: 106
 Legal applications of blood groups and anthropological traits, *see* Paternity tests
 Leukaemia 6: 180; 6: 298
 - β -aminoisobutyric acid excretion in 6: 443
 Lewis blood group, *see* Blood group, Lewis
 Linkage analysis (or data), AB0 - other blood groups 6: 24
 - - aplasia circumscripta verticis capitis - AB0, MN, Rhesus 7: 71
 - - between anthropological traits 2: 193
 - - dental defects - blood groups, PTC, secretor character 7: 238
 - - Duffy - other blood groups 6: 24
 - - Haptoglobins - AB0, MN, Rhesus, Gm, PTC 9: 156
 - - Kell - other blood groups 6: 24
 - - Kidd - PTC 8: 126
 - - Lewis - other blood groups 6: 24
 - - Lutheran - other blood groups 6: 24
 - - method, multiple allelic genes 7: 67
 - - MN - other blood groups 6: 24
 - - P - other blood groups 6: 24
 - - PTC - AB0, MNS, Duffy, Kell, Kidd, Lewis, Lutheran 8: 125
 - - - anthropological traits 2: 193
 - - Ptois hereditaria simplex - MNS 7: 70
 - - retinitis pigmentosa (dominant) - AB0, MN, PTC 2: 85
 - - Rhesus - other blood groups 6: 24
 - - secretor character - dental defects 7: 238
 - - sex, *see* Sex-linkage
 Lipidoses 7: 176
 Little's syndrome 4: 370-386
 - - twins 5: 370
 - - *see also* Spastic diplegia
 Longevity 7: 51; 7: 160
 - in Drosophila 6: 252
 Lung, carcinoma, *see* Blood groups, AB0, carcinoma
 Macula, coloboma 7: 292
 - cysts 7: 292

- Macula, dystrophy 7: 293
 — — *see also* Retinal degeneration
 Madagascar, demography 6: 453
 Malformations, congenital, *see*
 Congenital malformations
 — of the nipples 1: 168
 Manic-depressive psychosis, *see*
 Psychoses
 Marfan's syndrome 7: 151
 Marriage guidance, *see* Counseling, genetic
 — risk 2: 318
 Maternal age, and congenital mal-
 formations 2: 299; 5: 364; 9: 169-201;
 9: 249-283
 — — and still-births 9: 170
 — — and twinning 5: 403
 Medulloblastoma, *see* Intracranial
 tumours
 Menarche and education 3: 50
 Meningioma, *see* Intracranial tumours
 Meningo-encephalitis, twins 7: 50
 Mental deficiency 2: 15; 4: 346-386;
 6: 345; 7: 381-402
 — — congenital ichthyosiform erythroder-
 mia, spasticity and macular-retinal
 degeneration 6: 80
 — — consanguineous marriage and 5: 420
 7: 382
 — — fertility and 2: 25
 — — incidence (Sweden) 2: 19
 — — microcephaly 6: 174; 7: 398
 — — Mongolism, *see* Mongolism
 — — phenylketonuria 7: 189
 — — relatives of patients with 7: 381
 — — twins 7: 50
 Mental diseases, age of parents of
 patients with 9: 70
 — — birth order 9: 79
 — — family study 9: 54
 — — morbid risk and mortality 6: 345
 — — population study 4: 1; 4: 345
 — — sex-linked recessive genes 4: 273
 — — size of sibships 9: 75
 — — *see also* Alcoholism, Criminality,
 Idiocy, Mongolism, Psychopathy
 and Psychoses
 Methods in human genetics 7: 7; 7: 65;
 7: 80; 7: 455
 — — — consanguineous marriages 7: 53
 7: 54; 7: 55
 — — — epidemiology 7: 455-473
 — — — genetic analysis 2: 101; 3: 69;
 3: 117; 4: 257
 Methods in human genetics, influence of
 birth rank and maternal age
 9: 169-201
 — — — isolates 6: 385
 — — — linkage, *see* Linkage analysis
 — — — multifactorial traits 7: 59
 — — — mutation rates 8: 274
 — — — paternity tests 6: 581-613
 — — — penetrance 7: 66; 7: 75
 — — — population studies 4: 1; 4: 345;
 6: 344
 — — — registration 7: 455; 7: 457;
 7: 459; 7: 464; 7: 469; 7: 471
 — — — sampling methods 3: 306
 — — — statistical methods, *see*
 Statistical methods
 — — — twin studies 1: 104; 3: 6; 7: 21;
 7: 33; 7: 42; 7: 47; 8: 256; 9: 221
 Microcephaly 6: 174; 7: 398
 Microphthalmos 6: 172; 7: 277
 MNS blood group, *see* Blood groups,
 MNS
 Mongolism 7: 385-397; 9: 254-267
 — child of Mongol 7: 533
 — etiology 7: 385; 7: 394; 9: 254
 — parental age 6: 179; 9: 250; 9: 256
 — population study 4: 362
 — schizophrenia and 6: 132
 — sex chromatin in leucocytes 6: 263
 — siblings and cotwins of mongols,
 features of 5: 311
 — twinning and 5: 318
 — twins 5: 294; 7: 385
 Morbidity statistics 1: 277
 Morbid risk, computation 5: 25
 Mortality, causes of excess male 3: 351
 — in breast and bottle fed infants 5: 134
 — in cancer 3: 61
 — in patients with mental diseases 2: 141;
 6: 345
 — statistics 1: 277
 Multifactorial traits 7: 59
 — — in cattle 4: 221
 Multiple sclerosis 7: 50
 Mumps Suppl. 1
 Muscular dystrophies, *see* Dystrophies,
 muscular
 — paralysis, hereditary 5: 263
 Mutation 6: 157; 6: 169
 — cancer and 5: 93; 6: 283
 — elimination of mutants 6: 197
 — rate, estimation 5: 63; 6: 157;
 6: 169; 8: 274

- Mutation rate of diseases** 6: 171-176
 - selection and 6: 198; 6: 497
 - - *see also* Selection
 - somatic 6: 157; 6: 180; 6: 285; 6: 520
 - theoretical effects 4: 206
 - total load 6: 159; 6: 180; 7: 54
Myopathy, distal 7: 321
Myotonia, congenital 7: 310
Myotonic dystrophy 7: 310
Myxoedema 7: 107

Nagasaki, *see* Atomic bombs
Nail-patella syndrome 2: 312
Neonatal mortality, and selection 6: 352;
 6: 355
 - - effect of atomic bomb 6: 193
Nervous system, diseases of, *see under*
name of the disease
 - - individual variation 7: 165
Netherlands, isolates 6: 407
Niemann-Pick's disease 7: 176; 7: 184
Nipples, malformation of 1: 168
Normal characters *see* Anthropological
traits, Blood groups, Dermatoglyphics,
Gm group, Haptoglobins, PTC and
Teeth
Normality, concept of 1: 286
Nose, relative length of 3: 168
Norse settlements in Greenland 6: 404
Notation in human genetics 7: 87
Nystagmus, hereditary 4: 298; 7: 76

Obesity and diabetes 1: 343
 - and thymus 1: 198
Ocular albinism 7: 82; 7: 298
Odontological genetics, *see* Teeth
Oligodactyly 6: 228
Oligophrenia, *see* Mental deficiency
Oocytary twins 7: 18; 7: 39
Optic nerve atrophy 7: 287; 7: 290
Organs, somatotype and internal 3: 193
Orthostatic anaemia 1: 179
Ossification pattern, twins 6: 486; 6: 498
Osteoarthritis of hip 7: 143
Osteodystrophies of upper extremity 9: 33
Osteogenesis imperfecta 7: 151; 7: 155
Osteonychodysplasia 2: 312
Ovarian cysts, twins 7: 51
Oxygen deficiency, congenital
 malformations and 6: 246

Palatum fissum, *see* Cleft palate
Pancreas, fibrocystic disease 6: 174; 6: 327

Paralysis periodica familiaris 5: 263
Paramyotonia 7: 310
Paternity, relative probability of 6:
 607; 6: 612
 - tests, anthropological traits 6: 581;
 6: 591; 6: 596; 6: 599
 - - blood groups 6: 584; 6: 603; 6: 606;
 6: 613
 - *Essen-Möllers* formula 3, 342; 6: 598;
 6: 601
 - - foot prints 6: 599
 - - Gm group 8: 175
 - - Haptoglobins 7: 561; 8: 242
 - - vertebral column variations 6: 92
P blood group, *see* Blood groups, P
***Pelger's* anomaly** 6: 234
Penetrance, calculation 5: 240; 7: 47; 7: 66
 - concept 5: 240
 - variations 3: 71; 7: 76
Peptic ulcer, *see* Ulcer
Periodic paralysis 5: 263
Permanent teeth, *see* Teeth
Pernicious anaemia, *see* Anaemia,
pernicious
Phenocopies 6: 157; 6: 236; 6: 246
Phenylalanine, D-, individual variation
 9: 226
Phenylketonuria 7: 189
Phenylthiourea, *see* PTC
Pituitary, chromophobe adenoma and
 AB0 blood group 6: 580
Poliomyelitis, twins 7: 50
Polydactyly 7: 215
Population, changes 6: 321-382;
 8: 295-369
 - - age distribution and 6: 338
 - - contraception and 6: 341; 6: 356;
 6: 373; 6: 374
 - - expectation of life and 6: 337;
 6: 369-382
 - - infectious diseases and 6: 328;
 6: 350; 6: 377
 - - medical therapy and 6: 325; 6: 342;
 6: 362; 6: 372; 6: 380
 - - transvariation, concept of 4: 175
 - increase 4: 101
 - statistics 6: 471
 - - *see also* Morbidity and Mortality
 - studies, *see* Anthropology, Blood
 groups, Isolates and Psychoses
Porphyria, acute 6: 122
 - chronic 7: 184
 - congenital, in twins 9: 310

- Prenatal diagnosis of AB0 blood group
6: 254; 6: 261
– of sex 6: 254; 6: 261
- Prognosis, clinical, estimation of
1: 322; 3: 280
– genetic, *see* Counseling genetic
and Morbid risk
– social, of children of divorced
couples 3: 72
- Prostate, cancer of, *see* Cancer, prostate
- Prostitutes, fertility 2: 364
– venereal diseases and 1: 329
- Pseudocholinesterase, familial
decrease of 7: 188
- Pseudoxanthoma elasticum 7: 151
- Psoriasis 7: 197
- Psychology 7: 403–454
– twins 7: 410; 7: 421
– uniovular twins reared apart 7: 430
- Psychopathy, twins 7: 50
- Psychoses 4: 99–100; 7: 349–380
– children of parents with 7: 349
– consanguinity and 5: 390; 7: 56;
7: 365; 7: 368; 7: 513
– manic-depressive 4: 93–99; 7: 368;
7: 374; 7: 379
– morbidity risk 4: 53; 4: 62; 5: 334; 6: 345
– population study 4: 1; 4: 345
– presenile, morbid risk 6: 345
– schizophrenia 1: 5; 4: 36–90; 7: 56;
7: 366; 7: 368; 7: 373; 9: 284–305
– – fertility of mothers of patients with
9: 284–305
– – follow-up study 1: 15
– – genetic theory 4: 71; 4: 133; 6: 50
7: 527; 8: 50
– – mongolism and 6: 132
– – mutation rate 4: 133; 6: 174
– – receptor-destroying enzyme in
saliva 7: 192
– senile psychosis, morbid risk 6: 345
– twins 7: 50; 7: 376; 7: 377; 7: 379;
8: 293
- PTC in Brazil-Indians 6: 526
– family study 8: 114
– linkage with, *see* Linkage analysis, PTC
– monozygotic twins 9: 236
- Ptosis hereditaria simplex 1: 295
– – – linkage analysis 7: 70
- Quantitative characters, in cattle 4: 221
- Race, *see* Anthropology
- Radiation, atomic bomb effect 6: 183
– genetic effects 6: 177; 6: 183;
6: 197; 6: 204
– fall-out 6: 216
– resolution on effects of 6: 221
- Radiotherapy, genetic effect 6: 204
- Randomisation, auxiliary 5: 39
- Receptor-destroying enzyme in saliva
7: 191
- Receptors, number of Rhesus, on
single red cell 5: 377
- Rectal polypoid tumours, DNA
contents 6: 291
- Rectum, cancer, *see* Cancer, intestines
- Refraction anomalies 7: 284
- Refsum's* disease, *see* Heredopathia
atactica polyneuritiformis
- Registration, genetic 7: 455–473
- Retinal degeneration, congenital
ichthyosiform erythrodermia, spasticity
and mental deficiency 6: 80
- Retinitis pigmentosa (dominant type),
linkage analysis 2: 85
– – with deafness and ataxia 8: 97
- Retinoblastoma 6: 157; 6: 172; 6: 179;
6: 311; 7: 296
– counseling, genetic 7: 565
- Retinochoroiditis recessiva
congenita 7: 297
- Rhesus blood group, *see* Blood groups,
Rhesus
- Rheumatic diseases, AB0 blood
groups 6: 562
– – rheumatic fever 7: 141
– – *see also* Arthritis, rheumatoid
- Rhinitis allergica 9: 104
- Rickets, renal 7: 127
- Rohrer's* index 1: 131
– – in schizophrenics 4: 41
- Rubella, deafness and 5: 12
- Sampling 3: 305
- Schizophrenia, *see* Psychoses
- Secretor character 6: 521
– – allergic diseases and 6: 575
– – carcinoma of cervix and 6: 575
– – – stomach and 6: 575
– – linkage with, *see* Linkage analysis,
secretor character
– – Netherlands 6: 407
– – ulcer, duodenal and 6: 574
- Selection 6: 198; 6: 321–382; 6: 442;
6: 509–515

- Sella turcica, size *I*: 355
- Serum groups, *see* Gm group and Haptoglobins
- Sex chromosomes 6: 255; 6: 265
- combinations and sequences in families 2: 220
- determination, in intersexes 6: 255; 6: 256
- – prenatal 6: 254; 6: 261
- linkage with blood groups 6: 24
- linked genes in mental diseases 4: 273
- ratio at conception and birth 2: 245; 6: 382
- – effect of radiation on 6: 193; 6: 209
- Short thumbs 7: 217
- Sickle-cell anaemia and sickle-cell trait 6: 174; 6: 175; 6: 201; 6: 327; 6: 415; 6: 421; 6: 430; 6: 453; 6: 513; 6: 526
- Skin, colour, genetics 4: 281
- – spectrophotometric determination of 6: 481
- electrical conductivity of 5: 72
- Somatic mutation, *see* Mutation, somatic
- Somatotypes *I*: 174
- in schizophrenics 4: 41
- *see also* Body build
- Spastic diplegia 6: 174; 7: 329
- – *see also* Little's syndrome
- syndrome with congenital ichthyosiform erythrodermia and macular-retinal degeneration 6: 80
- Spermatozoa, AB0 agglutinins *I*: 245
- DNA contents 6: 272
- motility 6: 279
- structure 6: 279; 6: 282
- Spherocytosis, hereditary 6: 240
- Spina bifida and maternal age 9: 177
- Spondylitis, ankylosing 7: 142; 7: 145
- Statistical methods, and clinical diagnosis 3: 280
- – angle transformation (*Ancombe*) 9: 136
- – comparison between observed frequencies 9: 314
- – discriminatory analysis, in anthropology 2: 351
- – – in evaluation of electrophoretic data 8: 153
- – – in paternity tests 6: 596
- – electrophoresis data 5: 105; 8: 153
- – figurate series and factorial notation 5: 115; 7: 595
- – linkage analysis 7: 67
- Statistical methods, morbid risk computation 4: 85; 5: 25
- – mutation rate estimation 8: 274
- – penetrance calculus 5: 240
- – probability statistics in biology 5: 164
- – randomisation, auxiliary 5: 39
- – sampling 3: 305
- – standard error and significance *I*: 313
- – therapeutical trials 4: 312
- – twins, matching of findings 8: 147
- – zygosity diagnosis 8: 256
- – *see also* Methods in human genetics
- Stenosis pylori congenita and birth rank 9: 179; 9: 253
- Sterilisation, *see* Counseling, eugenic
- Sterility and DNA contents of sperms 6: 272
- Stillbirths, atomic bomb effect on 6: 193
- frequency (Sweden) 2: 293
- maternal age and 9: 170
- Stomach, cancer, *see* Cancer, stomach
- individual variation 7: 163
- ulcer, *see* Ulcer
- Strabismus convergens, genetics 2: 1
- Stuart coagulation defect 9: 115
- Sudan (Southern), demography 6: 446
- Suicides in Sweden *I*: 191
- Swedish Lapps, blood groups 9: 1
- – Haptoglobin types 9: 306
- Swiss Alps, demography 6: 527
- Sympathoneuroblastoma 6: 313
- Tay-Sachs' disease, *see* Idiocy, amaurotic
- Teeth, alveolar ridge, level of marginal 2: 256
- dentin and enamel, hereditary defects 7: 231; 7: 234; 7: 236
- dentition in different nationalities 4: 247
- eruption of permanent *I*: 77; 2: 331; 3: 30; 3: 249; 8: 78
- interdental bony septa 2: 256
- *see also* Jaw
- Tenna kindred (Switzerland), haemophilia B in 7: 597-780; 8: 1-24
- Thalassaemia 6: 174; 6: 327; 6: 414; 6: 428; 7: 77
- Therapeutical trials, theoretical basis 4: 312
- Thrombocytes in haemophilia 2: 175
- Thumbs, hyperextensibility of 4: 192
- short 7: 217

- Thymus and obesity 1: 198
- Thyroid diseases and protein-bound iodine 7: 109
- — *see also* Goitre, *Graves'* disease and Myxoedema
- Toe, *Garber's* deformity 4: 414
- length 3: 159
- Toxaemia of pregnancy and AB0 groups 6: 558
- Transvariation (Isolates) 4: 175
- Tremor essentialis 7: 347
- Tuberculosis, β -aminoisobutyric-acid-excretion 6: 443
- in twins 7: 24; 7: 42; 7: 52
- Tumours, benign, twins, 7: 51
- intracranial 7: 573
- malignant, *see* Cancer
- Turner's* syndrome 6: 255; 9: 270-273
- — sex determination 6: 257; 9: 271
- Twins, alcoholism 7: 437
- ametropia 7: 284
- anaemia, pernicious 8: 105
- arthritis, rheumatoid 7: 148
- asymmetry 1: 106
- behaviour patterns 7: 410
- birth rank and 5: 403
- blood and serum groups 6: 518; 7: 22; 7: 35; 8: 173; 8: 241; 8: 256; 9: 154
- blood group chimera 9: 47
- brain symptoms, posttraumatic 7: 434; 9: 221
- brought up apart 7: 430; 8: 57
- cancer 6: 103; 6: 315; 7: 24; 7: 51; 8: 290
- cardiovascular disorders 8: 289
- clinical research and 9: 221
- club foot 7: 22
- colour blindness 7: 264
- congenital defects 2: 306
- co-twin control method 9: 221
- dermatoglyphics 6: 143; 6: 474; 7: 36
- diabetes mellitus 8: 291
- diagnosis of zygosity 7: 12; 7: 33; 7: 387; 8: 256
- dichorionic 7: 19; 7: 37
- dislocation of hip 7: 22
- EEG 7: 334; 8: 57
- enzyme, receptor-destroying in saliva 7: 191
- epilepsy 7: 50
- fibromyoma of uterus 7: 51
- follow-up study 7: 47; 8: 287
- foot prints 6: 600
- Twins, goitre, endemic 7: 23
- *Graves'* disease 8: 292
- Haptoglobins 7: 35; 8: 241; 9: 154
- hydroa vacciniforme 9: 310
- infectious diseases 7: 52
- intelligence (senescent twins) 7: 421
- intracranial tumours 7: 583
- lefthandedness 1: 106
- *Little's* syndrome 5: 370
- manic-depressive psychosis, *see* Twins, psychoses
- maternal age and 5: 403
- meningo-encephalitis 7: 50
- methodology 1: 104; 3: 6; 7: 10; 7: 21; 7: 33; 7: 42; 7: 47; 8: 147; 9: 221
- mongolism 5: 294; 6: 133; 7: 385
- monochorionic 7: 19; 7: 37; 9: 236
- multiple sclerosis 7: 50
- oocytary 7: 18; 7: 39
- ossification pattern 6: 486; 6: 492
- osteonchodysplasia 2: 312
- P blood group 6: 518
- pernicious anaemia 8: 105
- poliomyelitis 7: 50
- post-traumatic brain-symptoms 7: 434; 9: 221
- psychopathy 7: 50
- psychoses 7: 50; 7: 376; 7: 377, 7: 379; 8: 293
- PTC 9: 236
- random variation, environment and heredity 1: 104
- receptor-destroying enzyme in saliva 7: 191
- refraction anomalies 7: 284
- rheumatoid arthritis 7: 148
- schizophrenia, *see* Twins, psychoses
- tuberculosis 6: 103; 7: 24; 7: 42; 7: 52
- ulcer, peptic 8: 292
- uterus, cancer 8: 290
- — fibromyoma 7: 51
- vitiligo 2: 252
- zygosity diagnosis, *see* Twins, diagnosis of zygosity
- Ulcer, duodenal, AB0 blood groups and 6: 550; 6: 562; 6: 567; 6: 570
- — secretor character and 6: 575
- gastric, AB0 blood groups and 6: 552; 6: 562
- peptic, twins 8: 292
- stomal, AB0 blood groups and 6: 566

- Ullrich-Turner syndrome, *see* *Turner's syndrome*
- Urinary bladder, cancer of, *see* *Cancer, urinary bladder*
- Uterus, cancer, *see* *Cancer, uterine*
- fibromyoma 7: 51
- Vertebral column, hereditary variations
6: 92
- Vitiligo, in twins 2: 252
- Waardenburg's syndrome* 9: 41
- Welander's disease* 7: 321
- Wilson's disease* 7: 177
- World Health Organization, statement on
ionizing radiation 6: 220
- Xeroderma cancer 6: 310
- X-linked genes, *see* *Sex-linked genes*
- Y-chromosomal inheritance, hairy ears
6: 485
- Zygosity diagnosis (Twins) 7: 12; 7: 33.
7: 387; 8: 256

Register autorum ad Vol. 1-9

- Adler, P., 3: 30; 8: 78
 Adlersberg, D., 7: 123
 Ager, J. A. M., 9: 202
 Allen, G., 5: 294; 7: 385
 Allison, A. C., 6: 430; 7: 87
 Alström, C.-H., 7: 297; 8: 295
 Amundsen-Koehler, R., 9: 33
 Anderson, E. P., 7: 187
 Anderson, R., 6: 240
 André, A., 7: 284
 Arbo, J. C., 8: 105
 Arnvig, J., 9: 41
 Arrigoni, G., 6: 304; 6: 306
 Aschner, B. M., 6: 362; 7: 197
 Aubenque, M. J., 6: 471
- Bader, J.-P., 7: 113
 Baitsch, H., 3: 177; 3: 263; 5: 72
 Baroff, G. S., 5: 294; 7: 410
 Bartels, E. D., 7: 109
 Bat-Miriam, M., 6: 454
 Bauer, R. K., 3: 263
 Bauermeister, W., 6: 596
 Bazex, A., 7: 71
 Bearn, A. G., 7: 177
 Becker, P. E., 7: 303
 Beckmann, L., 8: 137; 9: 1; 9: 9; 9: 306
 Bentall, H. H., 6: 566
 Beolchini, P. E., 6: 301
 Berger, M., 7: 107
 Berglin, C.-G., 5: 240; 7: 66
 Bernardi-Ronzoni, M. G., 7: 207
 Bernheim, M., 7: 107
 Birch-Nielsen, N., 4: 417
 Bitz, H., 8: 207
 Blécourt-Meindersma, T. de, 7: 145
 Bohman, F., Suppl. 3
 Böök, J. A., 2: 289; 3: 304; 4: 1; 4: 133;
 4: 345; 5: 3; 5: 327; 7: 54
 Boorman, K. E., 6: 519
 Bosch, J. van den, 7: 398
 Brain, P., 6: 453
 Brandt, A. E., 6: 216
- Brandtzæg-Merton, B., 8: 114
 Broman, B., 9: 1
 Bruins, J. W., 7: 329
 Buckwalter, J. A., 6: 561
- Carter, C. O., 7: 111
 Carter, T. C., 6: 197
 Cavalli-Sforza, L. L., 6: 395; 7: 492
 Chambron, J., 7: 107
 Chrysostomidou, Mle., 5: 403
 Clarke, C. A., 6: 570
 Clemmesen, J., 6: 315
 Codounis, A., 7: 131
 Cook, R. C., 6: 349
 Cotterman, C. W., 6: 520
 Cresseri, A., 6: 301; 6: 304; 6: 306
 Cross, K. W., 3: 305
 Cruz-Coke, R., 9: 207
 Cuendet, J.-F., 7: 75
 Curth, H. O., 7: 197
- Dahlberg, B., 2: 57
 Dahlberg, G., 1: 77; 1: 104; 1: 115; 1: 163;
 1: 174; 1: 179; 1: 191; 1: 199; 1: 267;
 1: 277; 1: 286; 1: 313; 1: 322; 1: 329;
 1: 343; 2: 1; 2: 15; 2: 36; 2: 173;
 2: 245; 2: 318; 3: 61; 3: 69; 3: 106;
 3: 117; 3: 143; 4: 101; 5: 1
 Danon, M., 6: 254; 6: 255
 Degenhardt, K.-H., 6: 246
 De Jong, J. G. Y., 7: 310
 De Marinis, F., 7: 215
 Dencker, S. J., 7: 434; 9: 221; 9: 236
 Deraemaeker, 8: 128; 8: 228
 Deussen, J., 7: 447
 DeVos, E., 7: 266
 Diamant, M., 4: 151
 Diamond, L. K., 6: 580
 Ditzel, J., 7: 101
 Doepfmer, R., 6: 279
 Driscoll, K., 7: 189
 Dunn, L. C., 4: 139
 Dupré, A., 7: 71

- Durand, M., 7: 213
 Edgar, G. W., 7: 176
 Edmund, J., 7: 279
 Eriksson, A. W., 9: 149
 Essen-Möller, E., 5: 334; 7: 464
 Ettisch, G., 5: 164
 Eve, I. S., 6: 220
 Fabricius-Hansen, V., 1: 252
 Falek, A., 7: 421
 Feldman, M., 6: 254
 Firschien, I. L., 6: 435
 Fisher, R. A., 6: 507; 7: 7
 Ford, C. E., 6: 264
 Fraccaro, M., 5: 327
 Franceschetti, A., 5: 343; 7: 70; 7: 255
 François, J., 7: 266
 Fraser, F. C., 5: 358; 7: 229
 Freiesleben, E., 6: 261
 Freire-Maia, N., 9: 33
 Frézal, J., 5: 403; 7: 105
 Fuchs, F., 6: 256; 6: 261
 Fuller, J. L., 7: 403
 Galatius-Jensen, F., 6: 516; 7: 549;
 8: 164; 8: 232; 8: 248
 Gamstorp, I., 7: 325
 Garn, S. M., 6: 494
 Gartler, S. M., 6: 435
 Gates, R. R., 6: 485
 Gedda, L., 5: 370; 7: 80
 Geiger, M., 8: 25
 Geipel, G., 4: 165
 Gianferrari, L., 6: 298; 6: 301; 6: 304;
 6: 306
 Gidaspow, T., 6: 435
 Gini, C., 1: 361; 2: 220; 3: 280; 4: 175
 6: 400; 6: 404
 Giordano, A., 7: 155
 Glass, B., 4: 192
 Gödény, E., 2: 331; 3: 30; 3: 249
 Goodman, H. O., 7: 191
 Gordon, C., 7: 480
 Grampa, G., 8: 65
 Gray, M. P., 6: 536
 Grebe, H., 7: 124
 Gregory, I., 9: 54
 Gross, P., 7: 197
 Grouchy, J. de, 5: 403
 Grubb, I., 2: 42
 Grubb, R., 5: 377; 6: 517
 Grüterich, E., 7: 277
 Grunnet, J., 7: 97
 Gürtler, H., 6: 612
 Gutman, A., 1: 295
 Hacourt, J., 7: 284
 Hässig, A., 6: 606; 7: 70
 Haldane, J. B. S., 6: 321
 Hallgren, B., 8: 97
 Hamerton, J. L., 6: 264
 Hammen, R., 6: 282
 Harrasser, A., 6: 591
 Harris, H., 5: 381
 Harrison, G. A., 6: 481
 Harvald, B., 7: 573; 8: 57; 8: 287
 Hauge, M., 5: 263; 7: 573; 8: 164; 8: 256;
 8: 287; 9: 236
 Heino, A. E., 2: 29
 Helmbold, W., 8: 207
 Helweg-Larsen, H. Fr., 5: 25; 5: 263
 Henningsen, K., 6: 613
 Herdan, G., 3: 351; 5: 105
 Herlofsen, H. B., 5: 39; 5: 391; 7: 367
 Herulf, G., 2: 256
 Hösli, P., 7: 70
 Hofsten, N. von, 4: 206
 Hogben, L., 2: 101; 3: 305; 5: 115
 Holt, S. B., 6: 473
 Hopkins, C. E., 6: 536
 Hsia, D. Yi-Yung, 7: 189
 Huestis, R., 6: 240
 Hug, E., 3: 6
 Huizinga, J., 7: 47; 7: 121; 7: 212; 9: 115
 Huron, R., 7: 71; 7: 259
 Huser, H. J., 6: 527; 7: 597; 8: 25
 Im Obersteg, J., 3: 193
 Isselbacher, K. J., 7: 187
 Jarvik, L. F., 7: 421
 Jørgensen, J. B., 6: 3
 Johansson, I., 4: 221
 Johnsen, S. G., 6: 256
 Jong, J. G. Y. De, 7: 310
 Jonsson, B., 6: 518; 6: 603; 9: 1
 Josephson, B., 4: 231
 Juel-Nielsen, N., 7: 430; 8: 57; 8: 147;
 8: 256
 Jungeblut, C. W., 7: 191
 Kaij, L., 7: 437; 9: 236
 Kalckar, H., 7: 187
 Kallmann, F. J., 7: 191; 7: 385; 7: 410;
 7: 421

- Kallós, P., 4: 236
 Kallós-Deffner, L., 4: 236
 Kalmus, H., 6: 256
 Keiter, F., 7: 59
 Kemp, T., 3: 304; 4: 240; 7: 455
 Kherumian, R., 7: 213; 7: 264
 Kherumian-Allary, O., 7: 213
 Kistler, J. C., 4: 192
 Kjer, P., 7: 290
 Kjølbye, J. E., 9: 213
 Klaber, M. M., 7: 421
 Klein, D., 5: 343; 7: 255
 Kloepfer, H. W., 7: 314
 Knox, W. E., 7: 189
 Knudsen, E. E., 6: 261
 Koch, G., 7: 47
 Koller, P. C., 6: 283
 Krah, E., 8: 207
 Kühn, O., 8: 153

 Lambert, B., Suppl. 1
 Lamy, M., 5: 403; 7: 105; 7: 113
 Lancaster, H. O., 5: 12
 Lander, E., 1: 115
 Landzettel, H. J., 9: 18
 Larson, C. A., 4: 414; 5: 420; 7: 341;
 7: 382
 Larsson, T., 6: 333
 Laughlin, W. S., 6: 3; 6: 536
 Lehmann, H., 6: 413; 7: 188; 7: 492;
 9: 202
 Lehmann, W., 4: 165
 Lehtovaara, R., 9: 149
 Lejeune, J., 6: 204; 8: 197
 Lenz, F., 6: 13
 Lenz, W., 3: 97; 9: 169; 9: 249
 Leuchtenberger, C., 6: 272; 6: 291
 Leuchtenberger, R., 6: 272; 6: 291
 Levine, Ph., 6: 515
 Levine, R., 6: 580
 Lewis, A., 7: 349
 Lieb, E., 6: 291
 Liebrich, K., 9: 133
 Lindau, A., 7: 338
 Lindegård, B., 6: 492
 Linder, L., 1: 92
 Linnet-Jepsen, P., 8: 164
 Lönnberg, P., Suppl. 2
 Lovati, G. M., 6: 304; 6: 306
 Lundström, A., 4: 247

 McConnell, R. B., 6: 574
 McKeown, T., 6: 369; 6: 382

 Macklin, M. T., 7: 296
 McKusick, V. A., 7: 150
 Mäkelä, O., 9: 149
 Malcovati, P., 6: 301
 Maltarello, A. A., 6: 486
 Mannheimer, E., 5: 134
 Margolis, E., 8: 197
 Marinis, F. De, 7: 215
 Maroteaux, P., 7: 105; 7: 113
 Martensen-Larsen, O., 7: 441; 7: 445
 Mårtensson, E. H., 8: 137
 Master, H. R., 6: 41
 Maunsbach, A. B., 1: 77
 Maxwell, J., 7: 409
 Mayr, E., 6: 580
 Mayr, M., 6: 580
 Mellbin, T., 9: 1; 9: 306
 Metianu, C., 7: 213
 Meyer-Schwickerath, G., 7: 277
 Miall, W. E., 7: 114
 Mijsberg, W. A., 7: 39
 Milani-Comparetti, M., 7: 471
 Milch, H., 7: 178
 Milch, R. A., 7: 178; 9: 123
 Mitsuda, H., 7: 371
 Mittwoch, U., 6: 263
 Mogensen, A., 7: 430
 Mohr, J., 2: 252; 6: 24; 7: 459; 7: 591;
 8: 105
 Moor-Jankowski, J. K., 6: 527; 7: 594;
 8: 1; 8: 25
 Morgan, W. T., 6: 521
 Morganti, G., 6: 301; 6: 304; 6: 306
 Mosbech, J., 2: 312; 6: 256; 7: 109;
 8: 219
 Motulsky, A., 6: 240; 9: 101
 Moullec, J., 7: 213; 7: 264
 Mourant, A. E., 6: 509
 Moureau, P., 7: 284
 Muller, H. J., 6: 157
 Murill, R. I., 5: 181

 Nachtsheim, H., 6: 223
 Naumann, G., 8: 153
 Navis, H., 1: 219
 Neel, J. V., 6: 183
 Nielsen, A., 6: 315; 8: 147; 8: 256
 Nielsen, E. L., 9: 213
 Nilsson, B., 1: 355
 Niemnieva, K. K., 2: 29; 2: 364
 Nijenhuis, L. E., 6: 531; 6: 607
 Nixon, W. L., 7: 365; 7: 513
 Nizetić, B., 7: 274

- Nordling, C. O., 5: 93
 Nordlöw, W., 2: 1
 Nørholm-Pedersen, A., 4: 417
 Nyholm, M., 5: 25

 Oakland, G. B., 7: 67
 Obersteg, J. Im, 3: 193
 Ødegaard, Ø., 2: 141; 5: 391; 7: 367; 7: 457
 Øster, J., 7: 394
 Ohrt, V., 7: 298
 Oldham, P. D., 7: 114
 Oostingh, R., 6: 407
 Osborn, F., 6: 354
 Otterström, E., 3: 72; 3: 192
 Owen, J. J. T., 6: 481

 Parker, R. V., 7: 595
 Paoletti, R., 7: 207
 Parrow, A., 2: 175
 Peller, S., 6: 308
 Penrose, L. S., 4: 257; 6: 35; 6: 169
 Pfändler, U., 7: 184; 7: 241
 Philipsen-Prahm, H., 7: 377
 Pilgaard, C. E., 6: 256
 Polman, A., 7: 160
 Pons, J., 6: 476
 Post, R. H., 6: 362
 Prader, A., 7: 127
 Pyke, D. A., 7: 91

 Quelce-Salgado, A., 9: 33

 Rayner, S., 3: 1
 Reed, E. W., 7: 381
 Reed, S. C., 7: 381; 7: 473
 Refsum, S., 7: 344
 Reis, R. H., 7: 53
 Rethore, M.-O., 6: 204
 Riis, P., 6: 256; 6: 261
 Roberts, D., 6: 446
 Roberts, J. A. Fraser, 6: 549; 7: 120
 Robson, E. B., 5: 381
 Romanus, T., 1: 168; 3: 50; 3: 159;
 3: 168; 4: 117; 4: 266
 Rosin, S., 6: 606; 8: 1
 Roth, G., 9: 284
 Roos, J., 9: 115
 Roth, B., 7: 191
 Rüdin, E., 7: 55
 Ruffie, J., 7: 71; 7: 259
 Ryan, B., 7: 188
 Rywlin, A., 2: 85

 Sagild, U., 5: 263
 Sakić, D., 7: 274
 Saller, K., 6: 581
 Sandoval, L., 6: 465
 Sanghvi, L. D., 6: 41; 9: 202
 Sargeant, L., 7: 101
 Schapira, J., 7: 105
 Scheinfeld, A., 7: 487
 Schlaug, R., 7: 533
 Schmid, A., 6: 606
 Schneeberger, M., 8: 1
 Schnyder, U. W., 7: 204
 Schrader, F., 6: 272
 Schull, W. J., 6: 183
 Schultz-Larsen, J., 6: 267; 6: 282
 Schulz, B., 6: 50
 Schulze, C., 7: 231
 Serr, D. M., 6: 254
 Serra, A., 7: 207; 9: 244
 Sheppard, P. M., 6: 570; 6: 574
 Shields, J., 6: 60
 Simonds, B., 7: 42
 Simons, C. H., 7: 329
 Simpkins, M. J., 7: 111
 Singer, R., 6: 453
 Sjölin, K.-E., 7: 541
 Sjögren, T., 6: 80; 7: 347
 Sjövall, H., 1: 245
 Sköld, E., 3: 101
 Skydsgaard, H., 7: 302
 Slater, E., 4: 273; 6: 60; 7: 365; 7: 513;
 8: 50
 Slatis, H. M., 7: 53
 Smith, C. A. B., 7: 65
 Sobbotka, A., 7: 215
 Soliman, M. A., 6: 455
 Sommacal-Schopf, D., 7: 204
 Sontag, L., 6: 494
 Sorsby, A., 7: 292
 Spindler, P., 7: 407
 Stecher, R. M., 7: 141; 7: 217
 Stenberg, S., 1: 5
 Stern, C., 4: 281; 6: 92
 Stevanović, D. V., 9: 127; 9: 310
 Stevenson, A. C., 7: 338
 Streiff, E. B., 7: 75
 Strobel, D., 8: 274
 Stutvoet, H. J., 2: 177; 2: 340
 Sukumaran, P. K., 9: 202
 Sutter, J., 6: 385; 6: 391; 7: 469
 Suzuki, K., 9: 47

 Tabah, L., 6: 385; 6: 391

- Taillard, W., 2: 193; 7: 127
Talley, C., 7: 314
Tanner, J. M., 6: 493
Tashian, R. E., 9: 226
Thymann, G., 7: 148
Tobler, R., 7: 127
Tommasini Degna, A., 8: 65
Troll, W., 7: 189
Truog, G., 7: 597; 8: 25
Turpin, R., 6: 204; 8: 197
Twisselmann, F., 6: 463
- Ueno, S., 9: 47
Uhrbrand, H., 7: 109
Untereiner, I., 9: 18
Üzan, R., 7: 107
- Van Arsdell, Jr., P. P., 9: 101
Varde, D. S., 6: 41
Verschuer, O. Frhr. v., 6: 103; 7: 21
Vetukhiv, M., 6: 252
Vlissidis, T., 7: 211
Vogel, F., 5: 63; 7: 334; 7: 565; 8: 274;
9: 314
Vos, E. De, 7: 266
- Waardenburg, P. J., 1: 219; 4: 298;
6: 113; 7: 10; 7: 287
Waldenström, J., 6: 122
- Walker, N. F., 6: 132; 7: 33
Walton, J. N., 7: 318
Watkins, W. M., 6: 521
Weber, A. A., 2: 351
Weekers, R., 7: 284
Weir, R. D., 6: 272
Welander, L., 7: 321
Wendt, G., 6: 143; 9: 18
White, P., 7: 101
Wichmann, D., 3: 342; 6: 599
Wiel, H. J. van der, 7: 348
Wilde, J., 8: 153
Wildervanck, L. S., 7: 244
Wildi, E., 5: 343
Wilhelm, O., 6: 465
Williams, R. J., 7: 163
Witkop, C. J., 6: 410; 7: 236
Witkop-Oostenrijk, G. A., 7: 223
Woolf, B., 6: 519
Wrighton, R. F., 4: 312; 5: 39
Wuilleret, B., 6: 606
- Yamazawa, K., 9: 47
- Zeytinoglu, Z., 6: 564
Ziegelmayer, G., 9: 133
Zonneveld, R. J. van, 7: 160
- Ø see Oe

EUGENICS QUARTERLY

Special Issue: June 1959

PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL CONFERENCE

Differentiation in Current Mating and Fertility Trends

The New York Academy of Medicine Building

Sponsored by

The American Eugenics Society, Inc., 230 Park Avenue, New York 17

Morning Session: GENERAL MATING AND FERTILITY TRENDS

Chairman: Frederick Osborn

Speakers: Clyde V. Kiser, Robert C. Cook, Anne Anastasi, Joseph Zubin, Sheldon J. Segal, William J. Schull, Richard Levins

Afternoon Session: SPECIAL REPRODUCTIVE PATTERNS IN THE PRESENCE OF PSYCHIATRIC FAMILY PROBLEMS

Chairman: Paul H. Hoch, M.D.

Speakers: Jan A. Böök, M.D., John D. Rainer, I. Lester Fürschein, W. Edwards Deming, Aubrey Lewis, M.D., Ørnulv Ødegaard, M.D., Erik Essen-Møller, M.D.

Price: \$ 1.25

L/Ag 7

Annals of Human Genetics

Vol. XXIV. Part 1

Edited by L. S. PENROSE

February 1960

The familial incidence of twinning. M. G. BULMER

Data on the gestation period of Indian mothers. V. BALAKRISHNAN and N. K. NAMBOODIRI
Micro-evolution among the Susak Islanders. Inbreeding, sterility, blood groups and red hair. ZLATA DOLINAR

The intellectual resemblance between sibs. J. MAXWELL and A. E. G. PILLINER

A genetical analysis of thirty families with Wilson's Disease. A. G. BEARN

Somatic chromosome complement in continuously cultured cells of two individuals with gonadal dysgenesis. M. FRACCARO, K. KALJSER and J. LINDSTEN

The occurrence of two unusual serum protein phenotypes in a single pedigree. H. HARRIS, SYLVIA D. LAWLER, ELIZABETH B. ROBSON and O. SMITHIES

Contribution to the heredity of the P.T.C. taste character. JOSÉ PONS

A note on the frequency of ABO heterospecific pregnancy. G. KNOX

The chromosomes in two patients with Klinefelter Syndrome. S. BERGMAN, J. REITALU, H. NOWAKOWSKI and W. LENZ

Ectrodactyly. Evidence in favour of a disturbed segregation in the offspring of affected males. A. C. STEVENSON and L. M. JENNINGS

Taste sensitivity to P.T.C. in samples from three Brazilian populations. A. FREIRE-MAIA and A. QUELCE-SALGADO

REVIEWS

Subscription price, 100s. net per volume. Single issues 30s. plus postage, 7d. inland, 4d overseas.

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

Bentley House, 200 Euston Road, London, N. W. 1, England

L/ Ag 8

Just out:

Bird-Headed Dwarfs

Studies in Developmental Anthropology
Including Human Proportions

By HELMUT P.G. SECKEL, M.D.

Professor of Pediatrics, The University of Chicago, Ill. USA

VIII + 241 pages, 64 figures, 1960 sFr. 54.- (US\$ 13.-)

Regarding method, one purpose of the monograph is description. That is to say, complete documentation, numerical if possible, is attempted of a maximum number of objective features of nanocephalic dwarfism. This, besides in itself being a scientific aim, is also deemed useful in view to future observers who may find completeness of data valuable for such studies as they may wish to undertake beyond the interest and the ken of the present writer. The second purpose of the monograph is analysis of the assembled data. Techniques and methods are outlined in detail; they are those of clinical pediatrics, endocrinology, metabolism, cytology, teratology, genetics, pathology, roentgenology, anatomy and anthropology, orthodontics, neurology and child psychology (Chapter III to VI). In the third place, the analyzed data are discussed and commented upon under three different headings, differential diagnosis, etiology and pathogenesis (Chapter VII, VIII).

Table of Contents:

Introduction
The Two Chicago Dwarfs
Thirteen Dwarfs from the Literature
Somatometric Studies
Cephalometric Studies
Studies in Skeletal Maturation
Psychometric Studies
Differential Diagnosis
Etiology and Pathogenesis
Summary and Conclusions

S. KARGER Basel (Switzerland) · New York

